



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**ANÁLISIS DEL EFECTO DEL TABAQUISMO SOBRE LA
DENSIDAD DE ATENUACIÓN PULMONAR.
CORRELACIÓN DE DOS VALORES UMBRALES DE
DENSITOMETRÍA CON PARÁMETROS CLÍNICO-
FUNCIONALES Y EVOLUTIVOS**

Marta Martínez Schmickrath

**TESIS DOCTORAL
2011**

FRANCISCO GARCÍA RÍO, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID, Y MARÍA ISABEL TORRES SÁNCHEZ, FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA DE RADIODIAGNÓSTICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

CERTIFICAN:

Que Doña **Marta Martínez Schmickrath**, Médico Adjunto del Servicio de Radiodiagnóstico del hospital “San Agustín”, ha realizado bajo nuestra dirección el proyecto de investigación “**Análisis del efecto del tabaquismo sobre la densidad de atenuación pulmonar. Correlación de dos valores umbrales de densitometría con parámetros clínico-funcionales y evolutivos**”, con el que pretende optar al grado de Doctor en Medicina.

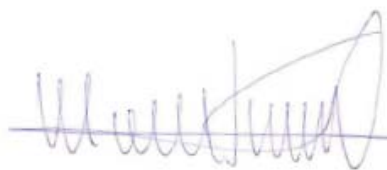
Dicho trabajo reúne, a su juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser aceptado para su presentación y defensa.

Madrid, 26 de marzo de 2011



Fdo. Francisco García Río

Director de Tesis



Fdo. María Isabel Torres Sánchez

Codirector de Tesis

*Todo tiene su momento,
y cada cosa su tiempo bajo el cielo.*

Eclesiastés 3,1

*A mi familia,
a los que han estado, están o estarán.*

AGRADECIMIENTOS

- Al Profesor Dr. D. Francisco García Río, el mejor director de Tesis que he podido tener; su tiempo, trabajo, consejo, paciencia, y diálogo continuos han hecho posible esta tesis.
- A la Dra. Dña. Maria Isabel Torres Sánchez, codirector, tanto por sus enseñanzas científicas como humanas, además de su mantenido estímulo para conseguir realizar la tesis.
- A mis colegas y además amigos radiólogos (Beatriz Rodriguez-Vigil, y María Allona), y neumólogos (Delia Romera y Sergio Alcolea) cuyo trabajo desinteresado ha sido una parte fundamental de este estudio.
- A los técnicos, enfermeros y personal de Secretaría del Servicio de Radiología, en especial a Juan Dago por su ayuda en la realización de las pruebas radiológicas.
- A todas las personas, pacientes y controles, que participaron en este estudio sin los que no habría tesis.

ÍNDICE

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
A. EL TABAQUISMO COMO PROBLEMA SOCIO-SANITARIO	3
1. Las bases moleculares de la adicción: La nicotina	4
2. La deshabituación tabáquica, una intervención plenamente rentable	13
3. Estrategias de actuación	16
4. Prevalencia del tabaquismo en España	18
B. REPERCUSIÓN RESPIRATORIA DEL CONSUMO DEL TABACO	22
1. Tabaco y la patología pulmonar	22
2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o “tabacosis”	24
a) Factores etiológicos	25
b) Mecanismos patogénicos	27
- Estrés oxidativo e inflamación	28
- Apoptosis	32
- Desequilibrio proteasa – antiproteasa	33
3. Prevalencia y consecuencias de la EPOC a nivel mundial y en España	36
C. ALTERACIONES RADIOLÓGICAS EN PACIENTES CON EPOC	40
1. Radiología simple	41
a) Bronquitis crónica	43
b) Enfisema	44
2. Tomografía computarizada	46
a) Diferencias entre tomografía computarizada (TC) y tomografía computarizada de alta resolución (TCAR)	46
b) Bronquitis crónica	50
c) Enfisema	51
d) Afectación de pequeña vía aérea	59
3. Técnicas de imagen funcional	61

II.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	63
	A. HIPÓTESIS	65
	B. OBJETIVOS	67
III.	MATERIAL Y MÉTODOS	69
	A. SUJETOS DEL ESTUDIO	71
	B. PROTOCOLO DEL ESTUDIO	73
	1. Diseño del estudio	73
	2. Estimación del tamaño muestral	73
	3. Aspectos éticos	74
	C. PROCEDIMIENTOS	75
	D. DETERMINACIONES	76
	1. Características antropométricas	76
	2. Características del hábito tabáquico	76
	3. Espirometría	81
	4. Tomografía computarizada de alta resolución	82
	5. Pletismografía	85
	6. Determinación de la capacidad de difusión del monóxido de carbono	86
	E. VARIABLES ANALIZADAS	87
	F. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	89
IV.	RESULTADOS	91
	A. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES	93
	1. Comparación entre fumadores y no fumadores	93
	a) Sexo, edad	93
	b) Características antropométricas	94
	c) Variables espirométricas	95

B. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE FUMADORES	97
1. Valores de estudios funcionales	97
2. Características del tabaquismo	98
C. COMPARACIÓN DE LAS DENSIDADES DE ATENUACIÓN PULMONARES ENTRE FUMADORES Y NO FUMADORES	102
1. Nivel umbral (-1.024 / - 800) UH	102
2. Nivel umbral (-950 / - 900) UH	103
D. RELACIONES DE LAS DENSIDADES DE ATENUACIÓN DEL GRUPO DE FUMADORES	106
1. Sexo, edad y características antropométricas	106
2. Características del tabaquismo	107
3. Parámetros funcionales	111
E. RELACIÓN DE LAS DENSIDADES DE ATENUACIÓN Y EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN LOS FUMADORES QUE CONTINÚAN FUMANDO	122
1. Deterioro anual de las variables espirométricas	122
2. Correlación de las densidades pulmonares con el deterioro funcional	122
F. RELACIÓN DE LOS DATOS DE DENSIDADES PULMONARES ENTRE LOS DOS NIVELES DE ATENUACIÓN EMPLEADOS	132
V. DISCUSIÓN	133
A. DISCUSIÓN DE LOS MÉTODOS EMPLEADOS	135
1. Técnica empleada y radiación	135
2. El filtro de reconstrucción	144
3. Medidas de densitometría, volúmenes y niveles umbrales utilizados	146
B. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS	155
1. Comparación entre la DMP de los fumadores y no fumadores	155
a) Nivel umbral (-1024/-800) UH	155

b) Nivel umbral (-950/-900) UH	157
2. Sexo, edad y características antropométricas	161
3. Relación entre la DMP y la intensidad del tabaquismo	163
4. Relación entre la DMP y los parámetros funcionales	167
5. Deterioro anual de la función pulmonar	172
 VI. CONCLUSIONES	 177
 VII. BIBLIOGRAFÍA	 181
 VIII. ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS	 199
 IX. APÉNDICES	 205
Apéndice 1: Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica	207
Apéndice 2: Consentimiento informado	208
Apéndice 3: Hoja de información para el paciente	209
Apéndice 4: Petición de examen radiológico habitual con identificación de dosis de radiación que recibe el paciente y sus equivalencias dosimétricas	213
Apéndice 5: Fantoma matemático del sistema de datos de dosis de NRPB Montecarlo para el cálculo de datos de irradiación normalizados de cada órgano según el tipo y características del escáner usado	214
Apéndice 6: Cálculo de la dosis efectiva total según el factor de ponderación de cada órgano (IRCP 60) y los datos de adquisición de la TCAR	215
Apéndice 7: Cálculo de la dosis efectiva total según el factor de ponderación de cada órgano (IRCP 103) y los datos de adquisición de la TCAR	216

I INTRODUCCIÓN

A. EL TABAQUISMO COMO PROBLEMA SOCIO-SANITARIO

El tabaquismo es una adicción crónica generada por el consumo de tabaco; en la actualidad es uno de los problemas más importantes de salud pública al que se enfrentan los países desarrollados ya que es la principal causa aislada de muerte prematura evitable. La relación entre el consumo de tabaco y las principales enfermedades crónicas está ampliamente demostrada. Y tras la cesación del hábito de fumar, existen evidencias sobre la reducción del riesgo de muerte por dichas enfermedades. Además, el hábito de fumar puede ser prevenido primariamente y alterado voluntariamente sobre todo con ayuda de programas de promoción de la salud¹. El problema es que el tabaco es un producto totalmente introducido en el mercado y en nuestra cultura de tal forma que el entorno socializa fuertemente su consumo.

Y todo ello empezó cuando los conquistadores castellanos tras el descubrimiento del Nuevo Mundo trajeron a España y al resto de Europa unas hojas y semillas de una planta que habían empezado a denominar tabaco. Desde ese momento hasta los albores del siglo XX su consumo no fue muy problemático para la salud pública, ni en este país ni en el resto del mundo. Pero unos cambios y progresos en los procesos de cultivo, elaboración, producción y comercialización del tabaco en los países

industrializados hicieron que esta situación se modificase drásticamente. La manufactura de cigarrillos y su producción masiva hizo accesibles los precios del tabaco para la mayor parte de la población, a la vez que el incremento de las ventas convertía el tabaco en un negocio rentable para los productores, que dedicaron enormes esfuerzos económicos y técnicos en sofisticadas estrategias publicitarias en una época en la que no existía limitación legislativa al respecto. Así, el consumo de cigarrillos se generalizó en la mayoría de países occidentales, hasta alcanzar a más del 50% de la población adulta. Pero el despegue de consumo masivo de tabaco no se hizo al mismo tiempo en los países occidentales, sino que se produce a partir de los años 20 en EE.UU., entre los 30-40 en Europa central y a partir de los años 50 en España. De esta forma, el tabaquismo desencadenó uno de los problemas de salud más graves que tiene que afrontar la sociedad moderna.²

1. Las bases moleculares de la adicción: la nicotina

Los cigarrillos se fuman sobre todo a causa de la nicotina, que es la principal sustancia responsable de las reacciones psicológicas de deseo y de la dependencia. La nicotina es un alcaloide básico en la constitución del tabaco, y el que determina la calidad de la especie cultivada.³

La nicotina del humo, al inhalarse, se absorbe por las membranas celulares, en un proceso que resulta dependiente del pH del medio. Si el pH del medio es ácido, la nicotina se ioniza y no pasa fácilmente por las membranas; como el pH del humo del tabaco es ácido, en la boca no se absorbe fácilmente la nicotina, siendo necesaria su

inhalación para que la nicotina sea absorbida a través de la gran superficie del epitelio alveolar. En los pulmones, pasa rápidamente a la circulación sistémica porque el flujo sanguíneo pulmonar es muy rápido en los capilares: cada minuto pasa el mismo volumen que todo el volumen sanguíneo corporal, y así, llega al cerebro en sólo diez segundos.

En el cerebro, la nicotina interfiere con la acetilcolina (ACh), que es el neurotransmisor más importante cerebral, ya que la forma activa de la nicotina (un catión con carga en el nitrógeno de un pirrol) es muy similar a la forma activa de la ACh. La acetilcolina se puede unir a dos tipos de receptores: nicotínicos (activados por la nicotina) y muscarínicos, (activados por la muscarina). Por tanto, la nicotina y la muscarina son agonistas específicos de los receptores de la acetilcolina.⁴

Cuando la nicotina se une con los receptores de la ACh, los activa, y dependiendo de su localización induce distintas acciones, como potenciar la salida de otros neurotransmisores (si los receptores están localizados en la membrana presináptica) o influir directamente en la excitabilidad neuronal (cuando los receptores están presentes en la terminal postsináptica). Aunque predominan en ciertas regiones cerebrales, la gran ubicuidad y amplia distribución de los receptores de acetilcolina determinan su amplio abanico de actividades cerebrales que incluyen funciones cognitivas, de desarrollo y degeneración neuronal⁵.

La nicotina, cuando se une competitivamente a los receptores colinérgicos, sobre-estimula el receptor, aumentando el tiempo en que está desensibilizado para una posterior activación. El número de receptores activos baja, con lo que disminuye el

efecto psicotrópico de la nicotina, y se necesita un mayor número de receptores para alcanzar el mismo efecto ya que los que hay están “desensibilizados”. Por tanto, la excesiva y crónica activación de los receptores colinérgicos hace que el fumador necesite consumir cada vez más tabaco para mantener un efecto constante, lo que constituye el fenómeno denominado tolerancia (Figura 1).

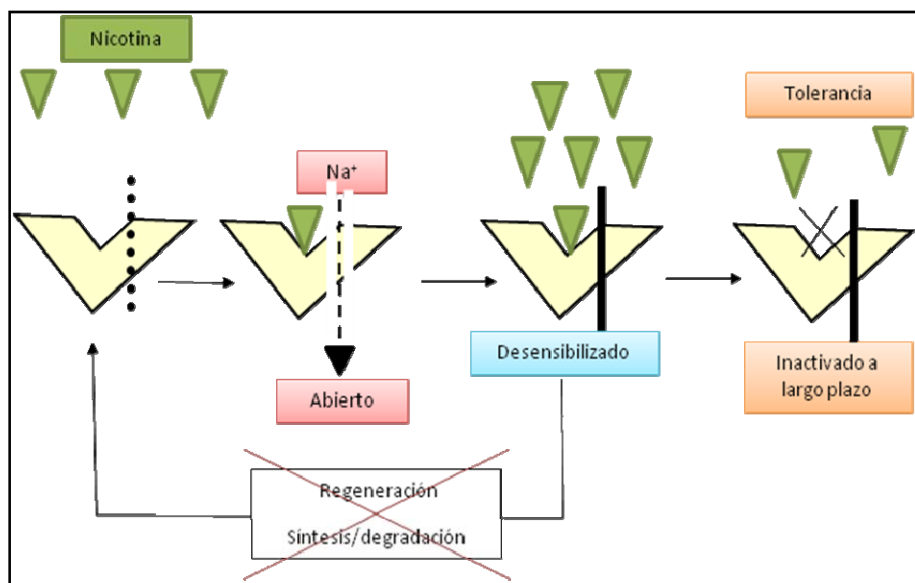


Figura 1. Exposición continuada al tabaco: la nicotina sustituye a la acetilcolina y sobre-estimula a los receptores colinérgicos, que se inactivan a largo plazo impidiendo su regeneración

Además de su efecto colinérgico, la nicotina también estimula el sistema dopaminérgico cerebral (Figura 2). La dopamina es un neurotransmisor directamente relacionado con las respuestas de placer y de recompensa, con receptores localizados especialmente en el núcleo *accumbens*. Una exposición prolongada a la nicotina por parte de estos receptores reduce la eficiencia de la dopamina, disminuyendo el número de receptores libres; consecuentemente, más y más nicotina es necesaria para proporcionar el mismo efecto placentero. Después de un corto periodo de abstinencia (al despertar, por ejemplo), la concentración de nicotina en el cerebro desciende y deja que parte de los receptores recobren su sensibilidad, volviendo a un estado activo, cambiando el equilibrio de la neurotransmisión habitual del individuo que había adaptado sus sistemas neuronales a una alta tasa de nicotina. Entonces, el fumador se siente incómodo, lo que le induce a fumar otra vez. Por esta razón, el primer cigarrillo del día es el más placentero, ya que la sensibilidad de los receptores de la dopamina es máxima. Después, estos receptores se desensibilizan y el placer vuelve a disminuir, contribuyendo al círculo vicioso de fumar.⁴

Pero por otra parte, el síndrome de abstinencia lleva otro camino neuronal, que resulta dependiente del sistema noradrenérgico. Este sistema tiene un núcleo principal en relación con la adicción a la nicotina, el *locus coeruleus* (Figura 2), que está muy implicado en los estados de ansiedad. Cuando un fumador trata de no fumar, los niveles de nicotina bajan y las neuronas de esa zona aumentan su frecuencia de descargas causando muchos de los síntomas de abstinencia a la nicotina, ya que desde este núcleo parten muchas vías con terminales en la región de la amígdala, muy en relación con las respuestas emocionales y la ansiedad⁷.

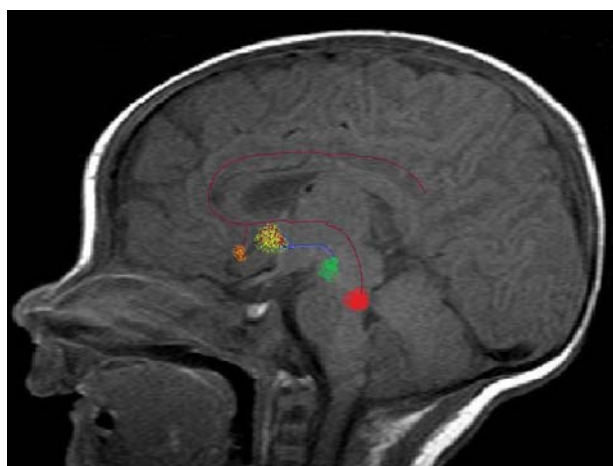


Figura 2. Vías dopaminérgica y noradrenérgica de acción de la nicotina. La vía dopaminérgica parte del círculo verde, que corresponde al área tegmental ventral mesencefálica, con proyección mediante el haz prosencefálico medial (azul) al núcleo *accumbens* (amarillo), núcleo principal del sistema de recompensa. La vía noradrenérgica se localiza en el *locus coeruleus* (núcleo rojo), de donde parten proyecciones (rosa) a amígdala/hipocampo (círculo naranja) (emociones, ansiedad), y a circunvolución cingular (sistema límbico) y corteza. Modificado de Micó et al⁷

Los receptores colinérgicos no son iguales en todos los individuos, porque están compuestos por cinco subunidades que pueden ser distintas y combinarse de diferente forma según la información genética de cada individuo. Uno de los hallazgos más relevantes alcanzados por la genética de la adicción en los últimos años es la identificación de algunos genes que codifican estas subunidades y que, por tanto, están involucrados en la dependencia nicotínica, así como en la dependencia del alcohol o de la cocaína. Incluso, se les ha relacionado con la susceptibilidad individual al cáncer de

pulmón⁵. Teniendo en cuenta estos datos moleculares, como los receptores de acetilcolina son el sitio primario de acción de la nicotina, son objetivos importantes para el desarrollo de agentes terapéuticos que ayuden a los esfuerzos de la cesación del hábito tabáquico.⁶

Pero aparte de la nicotina, las hojas de tabaco tiene más de 2.500 constituyentes como hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, aminas aromáticas, formaldehído, amoniaco, alcaloides y compuestos inorgánicos (minerales, metales) (Tabla 1), siendo muy tóxicos en su mayor parte y comportándose como carcinógenos demostrados. Pero además, la combustión de todos estos compuestos del cigarrillo hace que vaya aumentando su nivel de toxicidad y se produzcan nuevas sustancias, se libere monóxido de carbono, óxido de nitrógeno, pesticidas, insecticidas, y otros. En definitiva, el fumador inhala una mezcla de más de 4.000 sustancias tóxicas, incluyendo carcinógenos, disolventes, metales pesados, aditivos industriales y pesticidas, entre otros. De todas ellas, las más tóxicas para el consumo humano son la nicotina, el óxido nitroso, el monóxido de carbono, el ácido cianhídrico, las acroleínas, los fenoles, el ácido fórmico, el formaldehído y los alquitranes.³

Tabla 1. Principales agentes carcinógenos del humo del tabaco. Modificado de Córdoba García et al³.

<i>Agente</i>	<i>Toxicidad</i>
Monóxido de carbono	Se une a hemoglobina, inhibe la respiración, induce aterosclerosis
Amoníaco	Irritación del tracto respiratorio
Óxido de nitrógeno	Inflamación pulmonar
Ácido cianhídrico	Toxicidad ciliar, inhibe el aclaramiento mucociliar
Ácido sulfhídrico	Irritación del tracto respiratorio
Acroleína	Toxicidad ciliar, inhibe el aclaramiento mucociliar
Metanol	Tóxico por ingestión e inhalación
Piridina	Irritación del tracto respiratorio
Nicotina	Induce dependencia, afecta a funciones endocrinas
Fenol	Productor de tumores en animales de laboratorio
Catecol	Co-carcinógeno en animales de laboratorio
Anilina	Forma metahemoglobina
Hidracina maleica	Agente mutagénico

Todas estas sustancias tóxicas contribuyen a que el hábito tabáquico sea causa de múltiples enfermedades, incluyendo distintos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, complicaciones del embarazo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras. Dado el riesgo que representa para la salud y el conocimiento del mismo por parte de la población, sorprenden las actuales cifras de prevalencia. Las últimas estimaciones cifran que un 21 por cien de los adultos americanos fuman, y la prevalencia entre adolescentes ha aumentado dramáticamente desde 1990, con más de 1.200 niños y adolescentes incorporándose al tabaquismo cada día en EE.UU.⁸

Como ya se ha mencionado, el componente principal del tabaco es la nicotina, que es una sustancia altamente adictiva, y que condiciona que el tabaquismo hay sido definido por la OMS en 1984 como una forma de drogodependencia, y que esté catalogado tanto por el CIE-10 de la OMS como por el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR) de la *American Psychiatric Association* (2000) dentro de los trastornos relacionados con el uso de sustancias⁹; en la última actualización del DSM-IV-TR, incluye en esta categoría la dependencia nicotínica, la abstinencia de nicotina y el trastorno relacionado con la nicotina no especificado¹⁰. El tabaquismo se diagnostica por la presencia durante 12 meses de tres o más de los siete criterios propuestos por la clasificación de enfermedades mentales, exponiendo los criterios diagnósticos de su última edición en la tabla 2.

Tabla 2. Criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para el síndrome de abstinencia de la nicotina. Tomado de Becoña Iglesias y Lorenzo Pontevedra¹⁰

<p>A) Uso diario de la nicotina durante al menos varias semanas.</p>
<p>B) Interrupción brusca o reducción de la cantidad de nicotina administrada, seguida por un período de 24 horas con cuatro o más de los siguientes síntomas:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Disforia o estado de ánimo deprimido.2. Insomnio.3. Irritabilidad, frustración o ira.4. Ansiedad.5. Dificultad de concentración.6. Nerviosismo o impaciencia.7. Disminución de la frecuencia cardíaca.8. Aumento del apetito o de peso.
<p>C) Los síntomas de criterio B) pueden generar un malestar clínicamente significativo en el área social, laboral o en otras importantes del funcionamiento del individuo.</p>
<p>D) Los síntomas no son producidos por un problema médico general y no se pueden explicar mejor por otro trastorno mental.</p>

Por tanto, la dependencia generada por la nicotina es considerada como una enfermedad crónica. Lo característico de toda dependencia es la existencia de una compulsión a seguir tomando la sustancia de forma crónica o continuada. Una sustancia es muy adictiva si muchas personas que entran en contacto con ella quedan enganchadas, y además, si quienes se convierten en dependientes de ella, sean muchos o pocos, quedan muy enganchados, como ocurre con la nicotina. El tabaco es por tanto, un medio para que el fumador tome nicotina y se proporcione el beneficio de los efectos de ésta y evite lo desagradable del síndrome de abstinencia. Todo abandono de una dependencia implica en primer lugar la desintoxicación, y en segundo lugar la deshabitación. El paciente debe aprender una serie de estrategias, sobre todo sociales y conductuales, que le permitan enfrentarse con probabilidad de éxito a los distintos factores que tendería a condicionar un nuevo consumo¹¹, dado que la adicción al tabaco no es sólo química o física, sino también psicológica y social. La dependencia psicológica es compleja porque depende de la personalidad, la familia, el trabajo etc... Con el cigarrillo se festeja, se disfruta, se calma el nerviosismo, puesto que el cigarrillo se incorpora al fumador y forma parte de sus gestos y costumbres, se hace del fumar un estilo de vida¹².

Pero además, estudios en gemelos y familias otorgan una fuerte evidencia de que las adicciones, entre ellas el tabaquismo, tienen una fuerte interrelación con factores medioambientales y genéticos. Un mayor conocimiento de la genética asociada a las

adicciones es por lo tanto crucial para el desarrollo de intervenciones más efectivas. A modo de ejemplo, se ha comprobado que un grupo de fumadores americanos con ancestros europeos con el genotipo CYP2B6*6 tenían una mayor probabilidad de recaer tras el abandono del tabaco que otros sujetos con diferente genotipo, diferencia que era posible atenuar mediante tratamiento con bupropion⁶.

2. La deshabituación tabáquica, una intervención plenamente rentable

Hay que dejar claro que la adicción al tabaco es una condición clínica crónica, y que como tal es plenamente susceptible de tratamiento. Una de las líneas prioritarias de acción en la estrategia de control del tabaquismo y la reducción de su impacto sobre la salud se basa en el apoyo y la facilitación del abandono del tabaco en la población general fumadora y en grupos de alto riesgo, porque están claramente establecidos los beneficios para la salud que se producen al dejar de fumar. Los resultados que se esperan obtener de las intervenciones para promover el abandono del consumo de tabaco son, entre otros: incrementar el número de años vividos, mejorar el nivel de salud y la calidad de los años vividos, evitar muertes prematuras y reducir los costes sanitarios derivados del tratamiento de las condiciones clínicas asociadas al consumo de tabaco.

En un estudio realizado en el 2002 en nuestro país, se analizaron una serie de enfermedades que representan más del 75% de la mortalidad atribuible al consumo de tabaco y que constituyen grandes grupos de patología para los que existe evidencia de asociación causal con el hábito tabáquico, disponiendo de estimaciones válidas,

consistentes y aceptadas sobre el exceso de riesgo que representa la exposición al tabaco¹³. Tales enfermedades eran el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón, la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la EPOC, el asma y el bajo peso al nacer. En este estudio se pudo comprobar que las intervenciones para lograr y consolidar la abstinencia del consumo de tabaco de larga duración permiten obtener ganancias sustanciales para la salud de los fumadores actuales, en términos de reducción de la morbilidad y la mortalidad por estas enfermedades, y una reducción del coste directo de su tratamiento. A pesar del relativamente bajo porcentaje de fumadores que tras intentar dejar el hábito, logran convertirse en ex fumadores de larga duración, sí que sigue compensando porque dejarlo tiene un efecto muy relevante en términos de morbilidad y mortalidad evitada, dadas la alta prevalencia de la exposición y su destacada contribución a la morbimortalidad general en la población¹³.

Analizando más en profundidad este estudio, la intervención que propusieron sus autores para incrementar el número de fumadores que consiguen dejar de fumar a largo plazo (durante más de un año) evitaría un total de 2.613 casos de enfermedad atribuible al consumo de tabaco tras el primer año de la intervención, con 284 muertes acumuladas evitadas en el segundo año y 9.205 a los 20 años de mantener la abstinencia. Los costes económicos acumulados directos, derivados de la atención sanitaria por las enfermedades atribuibles a consumo de tabaco, evitados por la intervención, serían 3.461.984 euros en el segundo año y de 386.232.603 euros a los 20 años. Finalmente, la intervención para promover el abandono del consumo de tabaco añadiría un total de 2.410 años de vida a los 5 años, y de 78.173 años de vida en el

vigésimo año. Claramente, estas cifras muestran con rotundidad la conveniencia y necesidad de la promoción e implantación de un programa de facilitación de abandono del tabaco.

En otro estudio epidemiológico nacional, el número de muertes atribuibles al consumo de tabaco en 2006 fue de 58.573, las cuales representaron el 16,15% del total de fallecimientos producidos en la población española de edad igual o mayor a 35 años¹⁴. Por el tabaco murieron 45.028 hombres y 13.545 mujeres lo cual supuso, respectivamente, el 23,94% del total de fallecimientos en hombres y el 7,76% en mujeres. Se muestra una vez más que el impacto de este hábito en nuestra sociedad representa una carga inaceptable. Es necesario, por lo tanto, fortalecer ya sean las estrategias de prevención, control y cesación del tabaquismo con las que invertir la epidemia de muerte por tabaco que sufre nuestro país¹⁴. Pero para ello se precisa la actuación decidida de los políticos y planificadores de la salud para la ejecución firme y mantenida de un programa de actuación a largo plazo. Y ya existen ejemplos de que es posible y que merece la pena. En el estado de California, donde se viene realizando un programa de control del tabaquismo modélico en todos sus aspectos desde 1988, se han reducido en menos de 20 años, las enfermedades asociadas al tabaquismo en una proporción significativamente superior a los que ha sucedido en otros estados de EE.UU. cuyos programas carecían del mismo rigor¹⁵. Parece razonable aprovechar las experiencias de estos modelos de salud que han aportado estos francamente buenos resultados intentando adaptarlos en lo posible a nuestra realidad sanitaria.

3. Estrategias de actuación

Por lo que se desprende de estos datos, y como existe disponibilidad de tratamientos que pueden producir abstinencia a largo plazo o incluso permanente, todo paciente fumador debería ser ofrecido al menos el consejo de dejarlo, teniendo una gran responsabilidad el personal médico para ello.

Se conoce que al menos el 70% de los fumadores ven a un médico cada año, y más del 50% a un odontólogo¹⁶. A los pacientes que simplemente se les recomienda dejar de fumar en una consulta médica, tienen un 3-9% posibilidad de cesación sin otro apoyo psicológico o farmacológico, y si se les da el consejo antitabáquico tras un episodio de “crisis de salud” (por ejemplo, tras un infarto de miocardio) el abandono tabáquico a corto plazo sube al 20-60%; pero eso sí, admitiendo que la mayoría recaen si no hay otro seguimiento o actuación¹⁷. Pero en 1995, a pesar de estos datos, sólo al 67% de los fumadores se les identificó como fumadores en una consulta médica habitual y de ellos se les dio consejo de dejar de fumar al 21%, limitándolo sólo a los pacientes que ya tenían alguna enfermedad relacionada con el tabaco. Afortunadamente, el patrón de actuación ha ido mejorando gradualmente. De hecho, al repetir dicha encuesta diez años más tarde, se comprobó que el 90% de los fumadores reconocían que se les preguntó acerca de su adicción, y al 70% de ellos se les ofreció algún tipo de consejo para dejar de fumar. Pero aún así, se desprende que muchos clínicos no tienen las herramientas necesarias para identificar a fumadores,

para conocer qué tratamientos son más eficaces, y cómo se pueden aplicar a cada caso¹⁸.

Por lo que, como apoyo especializado, desde hace varios años se han desarrollado equipos multidisciplinarios que se agrupan en consultas de deshabituación tabáquica lideradas de forma mayoritaria por neumólogos. Estas consultas están especializadas en proporcionar todas las herramientas disponibles (conductuales, médicas, farmacológicas o psicológicas, entre otras), además de un seguimiento estrecho al paciente que desea dejar de fumar. Porque aunque una minoría de fumadores logran una abstinencia permanente en el primer intento de cesación, la mayoría persiste con múltiples ciclos de recaídas y remisiones. Se ha demostrado que más del 70% de los 45 millones de fumadores de los Estados Unidos han intentado dejar el hábito al menos una vez, y que de los 19 millones que lo intentaron en 2005, sólo el 4-7% lograron continuar siendo ex-fumadores al año del intento de abandono¹⁸.

Estas estadísticas obligan a considerar y enfatizan el hecho de que el tabaquismo es una enfermedad crónica, que el paciente tiene una vulnerabilidad a la recaída que persiste durante semanas, meses e incluso años, y que para su manejo es necesario recurrir a modelos ya establecidos para enfermedades crónicas, con un enfoque similar al empleado para el control de la diabetes o la hipertensión arterial. Además, el fumador activo tiene un riesgo de mortalidad semejante a los apreciados en las otras clásicamente consideradas como “enfermedades crónicas”, y dicho riesgo se reduce significativamente en los sujetos que logran abandonar el consumo de tabaco¹⁹.

Tampoco se debe olvidar la prevención terciaria, esto es, transmitir el mensaje de la cesación tabáquica a pacientes diagnosticados de cáncer, ya sea una enfermedad oncológica claramente asociada al tabaco como no. Un tratamiento oncológico puede ser perjudicado por el tabaquismo del paciente (con retraso de la cirugía y fallidos procedimientos reconstructivos, sobre el metabolismo de los quimioterápicos²⁰, etc...) y se ha descrito que el tabaco potencia los efectos adversos sobre la supervivencia, calidad de vida y sobre el riesgo de un segundo tumor maligno²¹. Como la motivación y el interés de dejar de fumar aumenta después del diagnóstico de cáncer, - particularmente de cáncer de cabeza y cuello²²- hay una ventana de oportunidad durante la cual en este instante el médico puede intervenir y asistir en el proceso de cesación, momento que está infrautilizado entre los profesionales²¹.

4. Prevalencia del tabaquismo en España

El consumo del tabaco en nuestro país constituye una epidemia sanitaria que hace estragos en la población. La mayoría de los sujetos que empiezan a fumar sigue haciéndolo y aproximadamente en dos años comienzan a consumir tabaco de forma diaria. Sólo un porcentaje pequeño fuma con menos frecuencia. El producto más consumido en España por los fumadores diarios son los cigarrillos (el 88,7% de los fumadores diarios), seguidos de puros (1,9%), pipas y el 9,2% varios de estos productos²³.

Aproximadamente un tercio de la población española de 16 o más años de edad fuma diariamente²². En conjunto, los hombres tienen una prevalencia de tabaquismo más alta que las mujeres en todos los grupos de edad a partir de los 25 años, pero las mujeres adolescentes y jóvenes de 14-24 años tienen unas cifras de prevalencia mayor que los hombres de estas edades. El grupo de edad de 20-45 años de la población general presenta globalmente la prevalencia de fumadores más alta. En el periodo 2003-2006, la prevalencia de fumadores diarios en la población general está estabilizada, con un descenso en los hombres en este periodo (aunque en la última encuesta europea de salud en España, las cifras muestran un leve repunte del consumo de tabaco, ya que en el 2009 el porcentaje de fumadores es del 32,5% en los hombres y del 22,2% en mujeres²³) mientras que en las mujeres se ha producido el fenómeno contrario.

La adolescencia y primera juventud son las etapas de la vida en las que la mayoría de los fumadores comienzan a fumar. En la población escolarizada de 14 a 18 años, factores como el consumo de tabaco por parte del grupo de amigos, la permisividad paterna y la alta frecuencia de salidas nocturnas con horarios tardíos de regreso a casa se muestran asociados a un mayor consumo de tabaco²³⁻²⁵. Siendo más precisos, según los últimos datos disponibles procedentes de la Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España de 2007-2008 (EDADES), un 41,7% de la población de 15-64 años ha consumido tabaco durante los últimos 12 meses; un 38,8% durante los últimos 30

días y un 29,6% diariamente. La prevalencia de consumo diaria fue más alta en hombres que en mujeres (32,9% y 26,6%), pero entre los más jóvenes (15-34 años), las diferencias intersexuales fueron menores (31,1% H y 29,7%M). En el grupo de adolescentes de 14-18 años, fumaban diariamente un 15,2% de los hombres y un 16,0% de las mujeres, mientras que en la Encuesta Estatal Sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias realizada en 2008, fumaban habitualmente el 13,3% de hombres y el 16,4% de mujeres adolescentes (Tabla 3 y Figura 3)²⁵.

Tabla 3. Evolución de la prevalencia del consumo diario de tabaco en la población de 15 a 64 años, según sexo y grupo de edad (%). España, 1997-2007. Tomado de la Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES)²⁵

	1997	1999	2001	2003	2005	2007
Hombres 15 - 34 años	41,4	36,3	39,8	40	37,1	31,5
Mujeres 15 - 34 años	36,5	34,2	36,4	36,8	33	29,7
Hombres 35 - 64 años	44	39,5	41,8	43,7	36,9	33,9
Mujeres 35 - 64 años	19,1	25,1	25,9	27	25,3	24,4

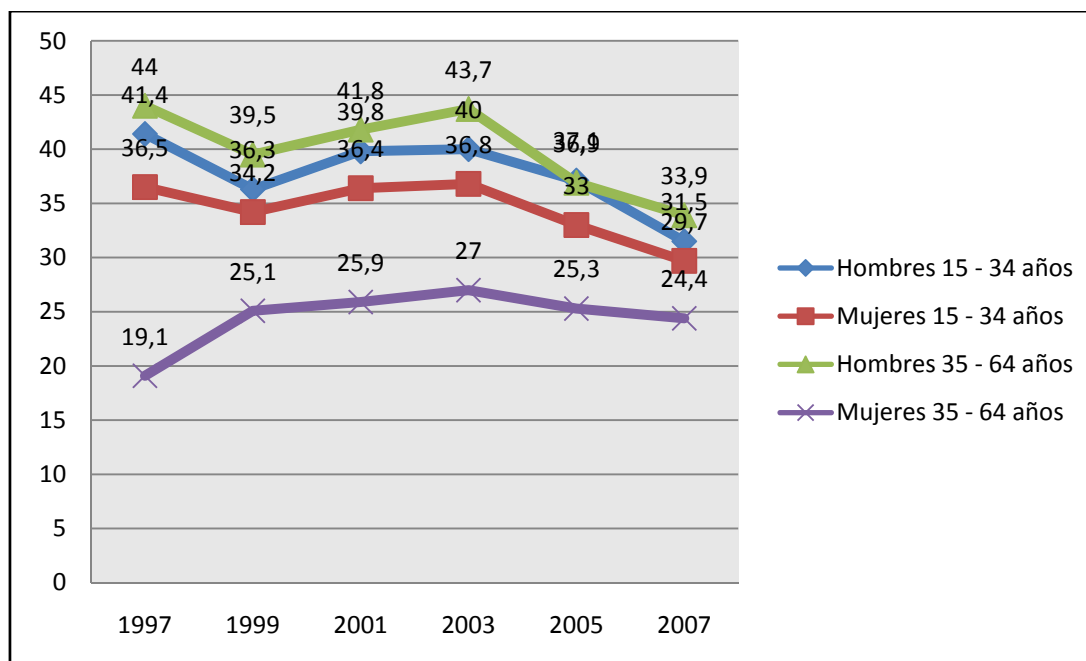


Figura 3. Evolución de la prevalencia del tabaquismo en España, por sexo y grupos de edad. Modificado de Encuesta domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES)²⁵

B. REPERCUSIÓN RESPIRATORIA DEL CONSUMO DE TABACO

1. Tabaco y patología pulmonar

El tabaco ha sido identificado claramente y sin ambigüedad como una causa directa de cáncer de cavidad oral, de esófago y estómago, así como de páncreas, laringe, vejiga, riñón y de leucemia, sobre todo de leucemia aguda mieloide. Además, el consumo de tabaco también es una causa directa de cardiopatía isquémica (la causa más frecuente de muerte en países occidentales), de dilataciones aneurismáticas aórticas, ictus, cirrosis y cáncer hepático²⁶. No obstante, la relación más intensa se establece entre el hábito tabáquico y la patología del pulmón, con un amplio abanico de enfermedades respiratorias, tanto neoplásicas como inflamatorias o de otro origen (Tabla 4)²⁷. Entre las mismas, hay varias enfermedades pulmonares difusas relacionadas estrechamente con el hábito tabáquico que merecen una breve mención. Tanto la inflamación bronquiolar como la intersticial están asociadas a la inhalación crónica del humo de tabaco; suelen ocurrir especialmente en adultos jóvenes, e incluyen entidades como la neumonía intersticial descamativa, enfermedad intersticial con bronquiolitis asociada, y la histiocitosis de células de Langerhans. El tabaquismo también ha sido asociado con la neumonía aguda eosinofílica, y aumenta el riesgo de desarrollar otras enfermedades pulmonares intersticiales, como la fibrosis pulmonar idiopática y la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide. Aunque sean relativamente raras, deben ser reconocidas como un grupo de enfermedades pulmonares en las que la cesación del hábito tabáquico forma una parte principal de su

tratamiento²⁸. Además, el tabaco está asociada a diferencias en incidencia, severidad y en la historia natural de muchas otras patologías, como el catarro común, el neumotórax y la hemorragia pulmonar²⁹.

Las dos entidades sobre las que existe una mayor documentación del papel del tabaquismo en su desarrollo son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el carcinoma broncogénico, pero sin obviar que existe evidencia científica suficiente para respaldar que son muy numerosas las enfermedades respiratorias asociadas con el consumo de tabaco²⁷. De hecho, cada día se aprecian nuevas asociaciones, como ha sucedido recientemente con el riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar en hombres³⁰.

Tabla 4. Enfermedades pulmonares no tumorales relacionadas con el tabaco. Modificado de De Lucas Ramos et al²⁷

1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
2. Asma bronquial
3. Infecciones respiratorias:
- Gripe
- Resfriado común
- Neumonía bacteriana
- Tuberculosis pulmonar
- Neumonía varicelosa
4. Granulomatosis de células de Langerhans
5. Enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria
6. Fibrosis pulmonar idiopática
7. Asbestosis
8. Enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide

2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o “tabacosis”

Actualmente, se considera a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como una enfermedad prevenible y tratable con unos efectos extrapulmonares/sistémicos no desdeñables que pueden contribuir significativamente a su gravedad en pacientes individuales; su componente pulmonar está caracterizado por limitación del flujo aéreo que no es totalmente reversible, que suele ser progresivo y asociado a una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a partículas nocivas o gases³¹. Como la EPOC se suele dar frecuentemente en personas de mediana edad fumadoras, estos pacientes suelen tener otras patologías asociadas tanto al tabaco como al envejecimiento (osteoporosis , fracturas óseas, cataratas, disfunción de musculatura esquelética...) ³²⁻³³.

Esta entidad clínica incluye una serie de alteraciones que comparten la característica fisiológica común de una limitación progresiva al flujo aéreo, ya que tanto la bronquitis crónica y el enfisema son frecuentemente el resultado del consumo de tabaco y muchas veces coexisten. Pero a medida de que se logre ir avanzando desde tratamientos de soporte genéricos a otros más específicos basados en las alteraciones fisiopatológicas, será de gran importancia una precisa diferenciación de los distintos fenotipos de la EPOC³⁴. Teniendo este concepto en cuenta, nos referiremos de aquí en adelante a la EPOC como una sola entidad clínica, volviendo a resaltar sus “diferencias internas” puntualmente a lo largo de este capítulo y en el capítulo dedicado a las diferentes alteraciones radiológicas que provoca.

a) Factores etiológicos

El hábito de fumar constituye el factor de riesgo individual más prevalente e importante para el desarrollo de la EPOC, poniéndose de manifiesto en numerosos estudios poblacionales, tanto retrospectivos como prospectivos³⁵. El estudio más clásico y de obligada referencia es el trabajo publicado por Fletcher y Peto en 1977, que encontró un subgrupo de trabajadores londinenses fumadores con una disminución acelerada del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), mayor del descenso gradual que ocurría en no fumadores y en otros trabajadores fumadores³⁶. A partir de este estudio se sugirió que la implantación de algún procedimiento de cribaje poblacional podría permitir detectar al grupo de sujetos con mayor susceptibilidad a desarrollar una EPOC grave o fatal, en los que resultarían más importantes las intervenciones para inducirles a dejar el hábito tabáquico³⁶.

Pero la exposición al humo de tabaco no es el único factor que se asocia al desarrollo de la EPOC, sobretodo en países en vías de desarrollo. Teniendo en cuenta que del 25-45% de los pacientes con EPOC nunca han fumado,- y que de los fumadores, sólo uno de cada 5 ó 6 desarrollan la EPOC- se extrapola que pueden existir otros factores etiológicos y de susceptibilidad individual³⁷. En países subdesarrollados, se postula que el humo de fuel de biomasa constituya un agente causante de EPOC^{38,39} (Figura 4). Otras exposiciones de riesgo son los irritantes

inhalados, tanto humos ocupacionales (por ejemplo, polvo de carbón), como la inhalación pasiva del humo de tabaco. El uso de drogas por vía intravenosa, el cadmio, un pobre estado nutricional³⁶, un bajo peso al nacer, padres asmáticos o asma e infecciones en la edad pediátrica son también diferentes factores asociados al desarrollo de la EPOC⁴⁰.



Figura 4. Refugiado sudanés con cocina de leña, cocinando en un recinto cerrado lo que provoca un acúmulo e inhalación de humo del fuel de biomasa de forma crónica, factor que se postula como de riesgo principal en países subdesarrollados para el desarrollo de la EPOC.

Otro factor de riesgo que se pondera en el riesgo de desarrollar la EPOC viene dado por la carga genética^{41,42,43}. De los múltiples determinantes genéticos descritos, el único demostrado como factor de riesgo claramente establecido es la deficiencia grave de alfa-1-antitripsina. Pero hay muchos genes candidatos, y muchos estudios dirigidos a evaluarlos que han proporcionado evidencias sobre el papel de ciertos mediadores inflamatorios y sus receptores, enzimas antioxidantes y genes xenobióticos. De estos

últimos, los que muestran unos efectos más consistentes son los genes que codifican glutamato-cisteína ligasa, glutathione S-transferasa M1 y P1, , superóxido dismutasa 3⁴⁴, así como el polimorfismo del gen de la hemo-oxigenasa 1⁴⁵. También, en un estudio poblacional sobre familias de Boston se encontró una asociación entre la EPOC y un alelo de inhibidor de una peptidasa que se encuentra en el cromosoma 2p, ofreciendo la oportunidad de estudiar estos genes modificadores del fenotipo y del desarrollo de la enfermedad⁴⁴.

Teniendo en cuenta las nuevas investigaciones y avances en genómica, existe una corriente que vuelve a poner de actualidad la llamada “hipótesis holandesa”, que postula que el asma y la EPOC comparten múltiples mecanismos patogénicos, sobretudo genéticos, y que podrían ser considerados como una única entidad denominándose como “enfermedad pulmonar crónica no específica” en cuya patogénesis están involucrados factores ambientales (alérgenos, infecciones, tabaco) y del huésped (tales como factores genéticos como la hiperrespuesta bronquial y la atopia, o el sexo y la edad)⁴⁴⁻⁴⁶. Pese a lo atractivo de este planteamiento, todavía no ha sido aceptado de forma general, principalmente porque los procesos de remodelamiento, del desarrollo de los cambios estructurales de las vías aéreas y del parénquima pulmonar difieren de forma significativa⁴⁷.

b) Mecanismos patogénicos

El mecanismo clave en la patogénesis de la EPOC es una respuesta inflamatoria anómala en los pulmones a la inhalación de gases y partículas tóxicas derivadas del humo de tabaco, contaminación ambiental o exposiciones ocupacionales. Se considera

“anómala”, ya que el humo de tabaco irrita y produce inflamación a todos los fumadores, pero es más intensa y además dicha inflamación no cesa tras dejar de fumar en los pacientes que desarrollan la EPOC⁴⁸. En general, existen cuatro mecanismos principales responsables de las alteraciones apreciadas en la EPOC a nivel molecular: el estrés oxidativo, la inflamación, el desequilibrio proteasa-antiproteasa y la apoptosis, todas ellas interrelacionadas. La contribución relativa de cada mecanismo varía y explicaría las diferentes formas de presentación de la enfermedad, porque la EPOC es una enfermedad heterogénea en la que la participación de las grandes y pequeñas vías aéreas (bronquitis/bronquiolitis) y del parénquima pulmonar (enfisema) varía enormemente entre un paciente y otro⁴⁹; en esta variación, como se ha visto previamente, tienen un papel cada vez más relevante las variantes genéticas que inclinan la balanza hacia una degradación enzimática acentuada del parénquima pulmonar y hacia un aumento de la hiperrespuesta de la vía aérea, contribuyendo a una disminución acelerada de la función pulmonar en la EPOC⁵⁰.

- Estrés oxidativo e inflamación

El estrés oxidativo tiene un papel central en la patogénesis de la EPOC, porque además del daño directo que hace al tracto respiratorio desencadena y exacerba los otros tres mecanismos⁵¹ (Figura 5).

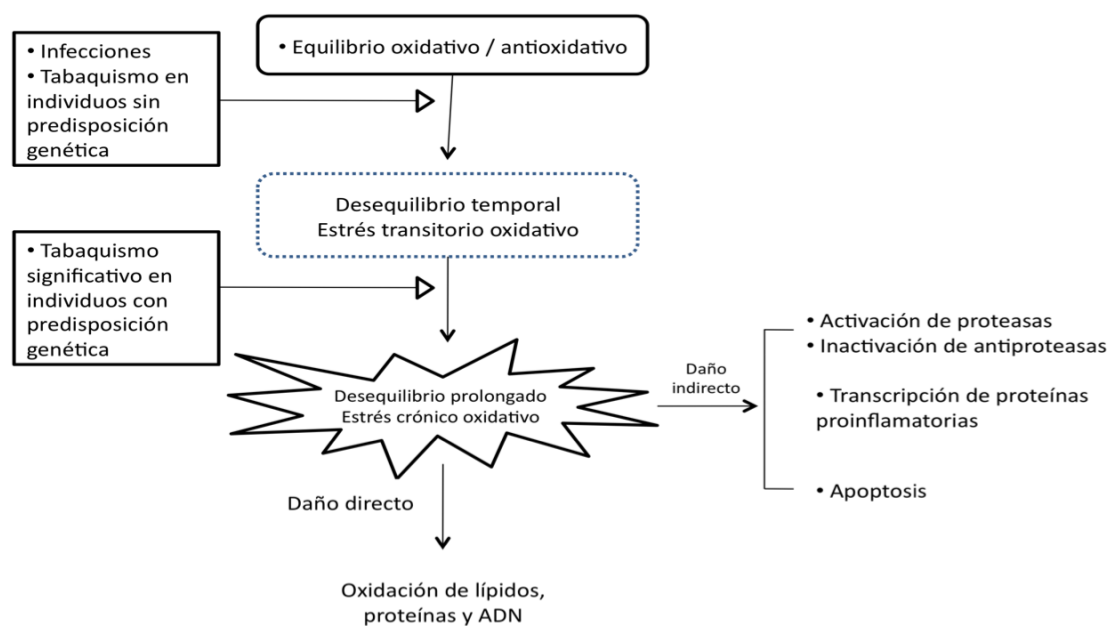


Figura 5. El estrés oxidativo en la EPOC causa un daño directo a componentes pulmonares, y exacerba otros mecanismos etiopatogénicos. Modificado de de Matos Cavalcante⁵⁴

La mayor fuente externa de oxidantes es el humo del tabaco- aproximadamente 10^{14} radicales libres por inhalación-, pero la inflamación bronquial, que fomenta el incremento de la fagocitosis por macrófagos y neutrófilos, añade una producción interna de oxidantes a su generación fisiológica; cabe recordar que bajo condiciones fisiológicas, la producción de especies reactivas es una parte integral del metabolismo presente en los procesos relacionados con la producción de energía, regulación de crecimiento celular, fagocitosis, señalización intracelular y síntesis de importantes sustancias como hormonas y enzimas⁵².

Las especies reactivas oxidantes (ROS) son átomos o moléculas que tienen electrones desapareados en su órbita más externa y eso explica su inestabilidad y su alta

reactividad, porque ese electrón impar o solitario busca desesperadamente una pareja para salir de su desequilibrio atómico. Las ROS sustraen electrones a cualquier molécula vecina, esto es, oxida a la molécula, que a su vez se convierte en otra ROS ansiosa por captar electrones. Muchas ROS se originan del metabolismo del oxígeno, que en condiciones normales, se reduce aceptando cuatro electrones y formando así agua (H_2O). Pero durante este proceso, se forman intermediarios que son ROS muy reactivos como el superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y el hidroxil (OH^\cdot), entre otros (Figura 6). También existen especies reactivas nitrogenadas formadas desde la síntesis de óxido nítrico⁵³⁻⁵⁴.

El cuerpo humano tiene sistemas antioxidativos para mantener controlada la producción ROS y contrarrestar su efecto dañino sobre las moléculas próximas, dado que pueden oxidar lípidos esenciales de membrana, dañar a las mitocondrias o al ácido desoxirribonucleico (ADN). Como antioxidantes enzimáticos para contrarrestar a los ROS cabe mencionar el glutathione peroxidase (GP), la catalasa, y la hemo-oxigenasa (HO-1); pero además de que en pacientes con EPOC tienen sobreactivado el metabolismo oxidativo y por ende la producción de ROS, se ha comprobado que la expresión de HO-1 en los macrófagos obtenidos de tejido pulmonar y de lavados broncoalveolares está disminuida en pacientes con EPOC⁵⁵. Además existen otras antioxidantes no enzimáticos producidos *in vivo*, como la ubiquinona, el glutathione, el ácido úrico, proteínas que transportan metales transicionales (transferrina, ceruloplasmina), la melatonina, algunas de las cuales tapizan directamente el tracto respiratorio como la mucina, albúmina, así como compuestos obtenidos directamente de la dieta, como el beta-caroteno, la vitamina C y E. Hasta la fecha, se han probado

pocos agentes antioxidantes en el tratamiento de pacientes con EPOC. Uno de ellos, la N-acetilcisteína, es capaz de disminuir la concentración de H_2O_2 en el condensado del aire exhalado, pero no fue útil para prevenir el deterioro de la función pulmonar o para reducir la frecuencia de exacerbaciones⁵⁶⁻⁵⁷. Y los factores dietéticos, como un consumo elevado de frutas y verduras con alto contenido de vitaminas antioxidantes (sobre todo las vitaminas C y D), se ha correlacionado positivamente con la función pulmonar y como modificador del riesgo de fumadores a desarrollar la EPOC⁵⁸⁻⁵⁹.

El mayor estrés oxidativo que presentan los pacientes con EPOC también afecta a su respuesta inflamatoria. Se ha descrito que las ROS reducen la expresión y actividad de la enzima histona deacetilasa (HDAC2), que compacta el ADN y evita la transcripción de genes inflamatorios⁶⁰. La disminución de esta enzima en los macrófagos de pacientes con EPOC puede ser revertida parcialmente con ciertos fármacos, como las xantinas y los macrólidos, y revertir la resistencia a la acción de los corticoesteroides sobre la inflamación⁶¹.

Las ROS también dañan directamente componentes de la matriz pulmonar (elastina y colágeno) e interfieren con la síntesis y reparación de la elastina⁴⁹ contribuyendo por lo tanto con el desequilibrio a favor de las proteasas.

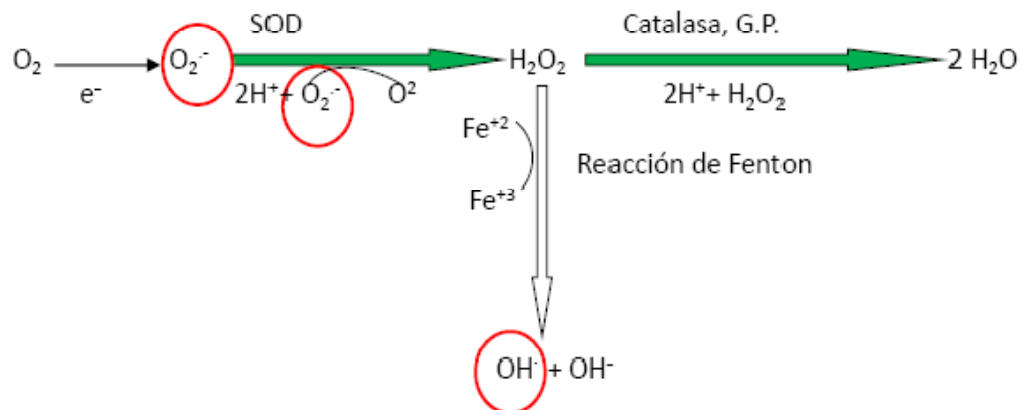


Figura 6. Formación y bloqueo de especies reactivas oxidantes. En uno de los últimos pasos intermediarios de la cadena respiratoria, el complejo IV (o citocromo oxidasa) capta 4 electrones del citocromo c y los transfiere al O_2 para producir 2 moléculas de H_2O , pero un 2-3% del O_2 se reduce de forma incompleta generando especies reactivas oxidantes (ROS, en rojo). Los antioxidantes enzimáticos SOD (superóxido desmutasa) transforman el radical superóxido, muy inestable, en H_2O_2 , que tras la acción de otras enzimas (catalasa, y glutatión peroxidasa) es convertido en H_2O , evitando que reaccione con otras sustancias, como el hierro (Fe^{+2}) y forme el radical hidroxilo (OH^{\bullet}), también muy inestable y reactivo.

- Apoptosis

El estrés oxidativo está íntimamente unido a la muerte celular, incluyendo apoptosis de células alveolares en el contexto de enfisema experimental y de pacientes con EPOC. Además, como el estrés oxidativo fisiológico subyace bajo mecanismos asociados con el envejecimiento y la senescencia celular, si éste está activado o potenciado por el humo de tabaco, podría disminuir el umbral para daño pulmonar causado por dicho humo. Por ejemplo, se ha referido que el estrés oxidativo acorta los telómeros en la senescencia celular⁶²⁻⁶³ y también se encontraron mayor porcentaje de telómeros cortos en leucocitos circulantes y en células epiteliales pulmonares de pacientes con EPOC en relación con sujetos controles. Es por ello que resulte tentador

considerar a la EPOC como una de las enfermedades asociadas a un envejecimiento “precoz”^{49,64}.

Resulta conocido que el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es necesario para el mantenimiento de la estructura celular de los pulmones, y cuando se une a su receptor tipo 2 en las células endoteliales y en neumocitos tipo II, estimula su desarrollo y aumenta su supervivencia. Pues bien, el desarrollo de enfisema puede estar relacionado con una expresión reducida del gen que codifica el VEGF, dado que recientemente se ha descrito que el estrés oxidativo está asociado con menores niveles de VEGF en el esputo de pacientes con EPOC⁶⁵, y que la administración de compuestos con actividad antioxidante puede prevenir el desarrollo de apoptosis celular alveolar, y consecuentemente, podría impedir el desarrollo de enfisema⁵⁴.

- Desequilibrio proteasa-antiproteasa

Las proteasas son enzimas que disrumpen los enlaces peptídicos internos de los polipéptidos. Se pueden dividir en cuatro grupos dependiendo de la naturaleza química de su región activa, en proteasas de cisteína, aspártico, metalo-, y de serina. Se sabe que sus funciones son amplias, como por ejemplo degradando la matriz extracelular durante el desarrollo embrionario, el crecimiento postnatal, y la menstruación; en el daño pulmonar, las proteasas pueden retirar la matriz extracelular degradada y otros tipos de debris, regular la coagulación y fibrinólisis, y participar en procesos de reparación; también se sabe que tienen un papel crítico en el sistema inmune innato frente a bacterias y a hongos⁶⁶.

Son producidas por varias células de las vías aéreas, sobre todo por los neutrófilos y por los macrófagos. Los neutrófilos producen principalmente proteasas de serina (entre ellas elastasa de neutrófilos, catpesina G y proteinasa 3), que aparte de causar elastolisis, contribuyendo con la formación del enfisema, son potentes estimulantes de la secreción de moco. En cuanto a los macrófagos, la enzima elastolítica predominante que secretan en fumadores y en pacientes de EPOC con respecto a la población no fumadora es la MMP-9 (metaloproteinasa de matriz tipo 9, también llamada gelatinasa)⁶⁷. Las metaloproteinasas de matriz son endopeptidasas capaces de degradar todos los componentes de la matriz extracelular del parénquima pulmonar incluyendo la elastina, el colágeno, los proteoglicanos, laminina y fibronectina. El humo de tabaco estimula la producción por parte de los macrófagos alveolares de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) que a su vez activa la producción de dichas metaloproteinasas, aparte de estar relacionado con la activación de células epiteliales, linfocitos T CD8, o con efectos sistémicos como la pérdida de peso en pacientes con EPOC, entre otros⁶⁸⁻⁶⁹. Además tener aumentado en 5-10 veces el número de macrófagos en las vías aéreas y parénquima pulmonar de los enfermos con EPOC con respecto a sujetos fumadores pero sin EPOC, estos macrófagos secretan más proteínas inflamatorias y tienen una mayor actividad elastolítica que los de fumadores “normales” y que los sujetos control normales no fumadores, existiendo una correlación entre el número de macrófagos en las vías respiratorias y la gravedad de EPOC.⁷⁰⁻⁷¹

La actividad de estas proteasas está regulada por la producción y liberación de antiproteasas, como la alfa-1-antitripsina, el inhibidor de leucoproteasas o el inhibidor

tisular de metaloproteasas (TIMs). En pacientes con EPOC, y como consecuencia del mayor estrés oxidativo, se ha descrito una activación de las proteasas acompañada de una inactivación de las antiproteasas. Además, los macrófagos muestran una menor capacidad para liberar TIM en respuesta a estímulos. Todo ello contribuye al desequilibrio proteasa/antiproteasa⁴⁹⁻⁶⁷ y a la destrucción tisular que caracteriza el enfisema; la elastina puede ser el objetivo más importante de esas enzimas proteolíticas, dado que se produce una pérdida de elasticidad en el parénquima pulmonar en pacientes con enfisema la elastina no se puede regenerar en una forma activa. Se demuestra la degradación de elastina en EPOC con el aumento de la excreción de desmosina, derivada de cruces con la elastina, en fumadores con disminución rápida de la función pulmonar en comparación con los fumadores con disminución normal. Aunque primeramente se prestó mayor atención a la elastasa de neutrófilo, ahora se sabe que participan otras muchas proteasas que tiene la capacidad de degradar elastina⁷²⁻⁷³.

Globalmente, se puede afirmar que los macrófagos tienen una función central en la fisiopatología de la EPOC y pueden explicar la mayoría de las características conocidas de la enfermedad (Figura 7). Cabe recordar que los macrófagos de las vías aéreas y parénquima pulmonar se reclutan de monocitos migratorios que se diferencian a macrófagos pulmonares en respuesta a sustancias quimiotácticas secretadas por las células epiteliales bronquiales en respuesta al humo de tabaco y a otras sustancias con la interleucina (IL)-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, que son producidas por macrófagos, perpetuando de este modo la respuesta inflamatoria inicial⁷⁰.

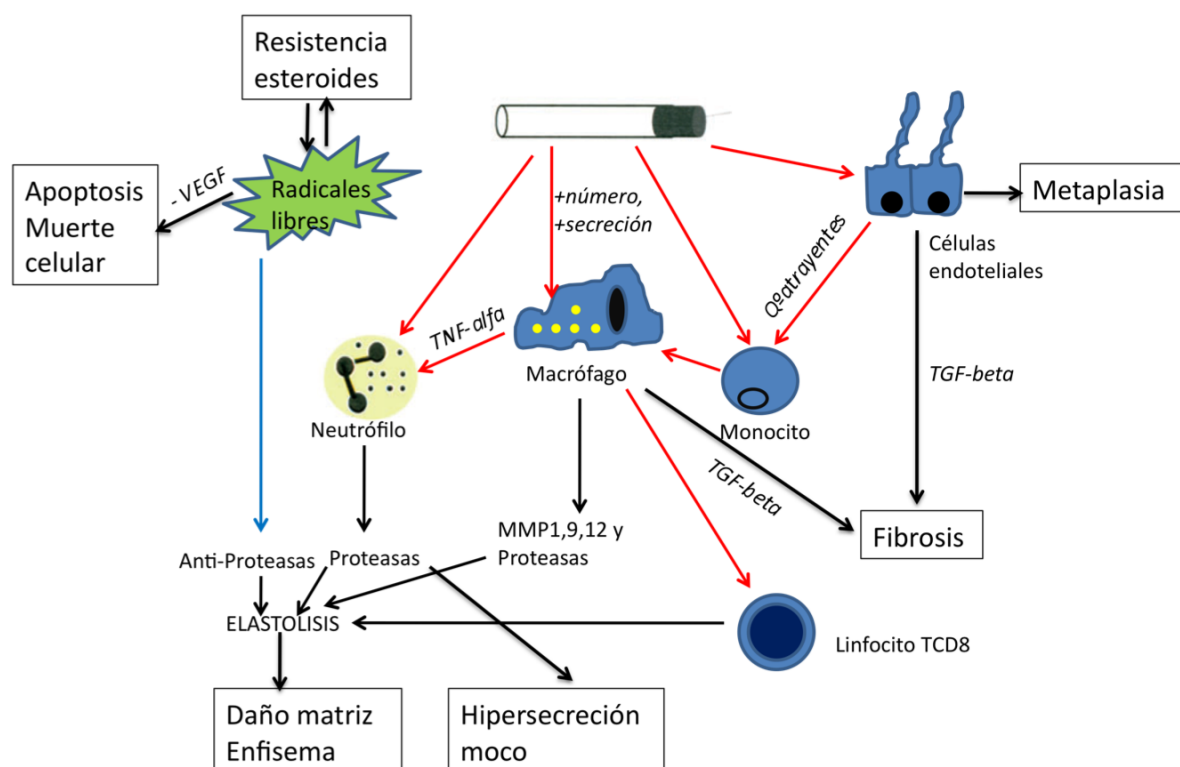


Figura 7. El macrófago podría tener una función central en la EPOC, dado que se activa con extracto del humo del tabaco y secreta muchas proteínas inflamatorias que podrían dirigir el proceso inflamatorio en la EPOC. Modificado de Barnes⁷⁰ y de Rennard³⁴

3. Prevalencia y consecuencias de la EPOC a nivel mundial y en España

La EPOC provoca un elevado número de muertes y de morbilidad crónica en todo el mundo. En el año 2005, más de tres millones de personas murieron en el mundo por esta enfermedad, lo que supuso el 5% del total de las defunciones registradas en aquel año⁷⁴. Según las últimas estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 210 millones de personas en todo el mundo están diagnosticadas de

EPOC. Pero se espera que estas cifras de mortalidad aumenten debido a varios factores. Uno de ellos es que actualmente más personas fuman que en cualquier otro momento de la historia y que los cambios demográficos asociados al envejecimiento de la población favorecen el incremento de la prevalencia del EPOC⁷⁴.

En 2006, se revisó un clásico estudio publicado diez años antes por Murray y López que intentó estimar a nivel mundial la mortalidad y la carga de enfermedad de las principales causas de fallecimiento y morbilidad para los años 2000, 2010 y 2030, y en tres escenarios posibles (uno optimista, otro pesimista, y otro basal)⁷⁵⁻⁷⁶. La EPOC estaba en el 5º puesto de causa de muerte mundial (por detrás de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, infecciones de vías respiratorias bajas, y VIH/SIDA) en el 2002, pero para el 2030, se prevé que vaya a escalar un puesto, ocupando por lo tanto el cuarto (Tabla 5). Si se considera el desarrollo económico de los países, se estima que en 2030 la EPOC seguirá en el quinto puesto en los más desarrollados, en los países con pocos recursos económicos ocupará el cuarto puesto, y en los países de mediano potencial económico llegaría a alcanzar el preocupante tercer puesto⁷⁵.

Tabla 5. Cambio en el ranking de las principales 15 causas de muerte, 2002 y 2030 (escenario basal). Modificado de Mathers y Loncar⁷⁵

Categoría	Enfermedad o lesión	Ranking 2002	Ranking 2030	Cambio en Ranking
Entre las 15 principales	Cardiopatía isquémica	1	1	0
	Enfermedad cerebrovascular	2	2	0
	Infecciones respiratorias bajas	3	5	-2
	VIH – SIDA	4	3	1
	EPOC	5	4	1
	Condiciones perinatales	6	9	-3
	Diarrea	7	16	-9
	Tuberculosis	8	23	-15
	Neoplasias pulmonares, bronquial y tráquea	9	6	3
	Accidentes de tráfico	10	8	2
	Diabetes mellitus	11	7	4
	Malaria	12	22	-10
	Enfermedad cardíaca hipertensiva	13	11	2
	Lesiones autoinfligidas	14	12	2
	Cáncer de estómago	15	10	5

Aparte de la mortalidad atribuida a la EPOC, esta enfermedad es una importante causa de DALYs (*Disability Adjusted Life Years* o años de vida ajustados por discapacidad), que es una medida del equivalente de años de salud total perdidos por causa de la enfermedad que se estudie, intentando integrar en una mismo indicador la duración de la vida y su calidad⁷⁷. En el caso de la EPOC, en el escenario basal, se estima que en el 2002 la EPOC estaba en el 11° puesto de causa de DALYs, escalando hasta el 7° puesto en el año 2030, aumentando por lo tanto de forma muy significativa

su repercusión sobre la salud y economía de la población mundial⁷⁵. Y si además se tiene en cuenta que la EPOC está infradiagnosticada y por lo tanto con una infravaloración de su prevalencia, es posible asumir que las cifras podrían llegar a ser aún más negativas. Por ejemplo, mientras que en Estados Unidos el número estimado de ciudadanos mayores de 40 años con EPOC es de 15 millones, según el estudio NHANES III, sólo había entre 2,4 y 7 millones de enfermos ya diagnosticados, por lo que la proporción de EPOC que está siendo realmente diagnosticado es del 14%-46% de todos los casos⁷⁸.

A nivel nacional, el estudio IBERPOC analizó la prevalencia de la EPOC en 1997 en nuestro país en la población entre los 40 y 69 años de edad, situándola en el 9,1%. Además, mostró que únicamente el 22% de los enfermos estaban previamente diagnosticados como EPOC⁷⁹. Esta elevada tasa de infradiagnóstico ha sido confirmada por el estudio EPI-SCAN (*Epidemiologic Study of COPD in Spain*), que pretendía estimar la prevalencia de EPOC en la población en edad comprendida entre los 40 y 80 años mediante un análisis epidemiológico transversal y multicéntrico⁸⁰. Dicho estudio, obtiene una prevalencia de la EPOC del 10,2% de la población entre 40 y 80 años⁸¹, con una tasa de infradiagnóstico de un 58-72,8% dependiendo del área geográfica.

C. ALTERACIONES RADIOLÓGICAS EN PACIENTES CON EPOC

Resulta evidente que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) abarca un amplio espectro de manifestaciones patológicas y clínicas, con pronóstico eventualmente diferente. Por dicha razón, en los últimos años, ha cobrado fuerza la pretensión de identificar distintos fenotipos de EPOC. De hecho, los estudios clásicos de Fraser⁸² y Macklem⁸³ demostraron que los pacientes con EPOC tipo enfisema y tipo bronquitis crónica presentaban unos patrones radiológicos diferentes. De forma muy ilustrativa, en su Caldwell Lectura de 1973, Fraser parafraseando a Macklem ya menciona que:

“En el síndrome de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las anomalías que resultan de la bronquitis crónica son difícilísimas de diferenciar de las que resultan del enfisema y de las que resultan de la combinación de los dos; por ende, es por ello que el término de enfermedad pulmonar obstructiva crónica fue acuñado. Aunque este término es capaz de enmascarar nuestra ignorancia, no nos ayuda en avanzar en nuestro conocimiento de la bronquitis crónica “per se” y del enfisema “per se”, ambas entidades diferentes con sus propios derechos”⁸².

Estos tipos clínicos de EPOC fueron reconocidos por la *American Thoracic Society* (ATS) en 1987, añadiendo a la definición funcional de la enfermedad un concepto

morfológico, consistente en una alteración estructural que afecta a las vías aéreas y al parénquima pulmonar. Aunque tras la publicación de la GOLD en 2001, se han eliminado aspectos clave relacionados con la heterogeneidad de la enfermedad y prima la simplicidad de los valores espirométricos⁸⁴, esta visión está siendo muy contestada en la actualidad y se vuelve a incidir en la necesidad de identificar los aspectos diferenciales de la enfermedad.

Aún teniendo en cuenta el enfoque global de la EPOC, en este capítulo se desglosarán separadamente los hallazgos radiológicos típicos -sin entrar en mayor debate- que muestran pacientes con EPOC con criterios clínicos y/o mayor preponderancia de bronquitis crónica y de enfisema, pero así mismo se englobará en un mismo concepto de EPOC cuando estas diferencias en términos de imagen no estén del todo establecidas o cuando no sean significativas para el estudio y la valoración del paciente.

1. Radiología simple

Como herramienta de imagen, esta técnica diagnóstica cuenta a su favor con su amplia disponibilidad, fácil acceso, coste relativamente bajo y su rapidez. Otro beneficio adicional es la baja radiación comparada con otras técnicas radiológicas. Pero por su naturaleza de mostrar sólo dos dimensiones, ofrece superposiciones anatómicas que sólo permiten identificar las anormalidades morfológicas más groseras. Además, como las estructuras del tórax tienen diferentes densidades radiológicas (aire, partes blandas y hueso), es difícil obtener una exposición óptima de toda la imagen⁸⁵.

La placa simple de tórax, tanto en la proyección posteroanterior (PA) como lateral, puede ser normal en muchos pacientes con EPOC leve-moderada, por lo que no es útil para el diagnóstico precoz. Sin embargo, en estos enfermos, la radiografía simple de tórax permite valorar otras alteraciones del parénquima pulmonar que pueden o no estar asociadas y contribuir a sus manifestaciones clínicas, como la existencia, por ejemplo, de bronquiectasias. Aunque esta limitación de la radiología simple ya era de sobra conocida por Fraser, este autor consideraba que para el diagnóstico precoz de la EPOC podría resultar de ayuda una técnica radiológica “in vivo”, la broncografía con polvo metálico de tantalio (o bario), que permite medir los cambios dinámicos de las vías aéreas pequeñas durante la inspiración y la espiración⁸²⁻⁸⁶. Actualmente, esta técnica se considera muy arcaica y está siendo sustituida por el desarrollo de la tomografía computarizada multicorte (TCMC) y las nuevas reconstrucciones en tres dimensiones (3D) de volúmenes pulmonares y de las vías aéreas⁸⁷ o la fibrobroncoscopia, que fundamentalmente se están utilizando en estudios experimentales “in vitro” y en animales de experimentación⁸⁸.

Sin embargo, aún a pesar de su baja sensibilidad la realización de una radiografía simple de tórax PA y lateral es una recomendación de la mayor parte de guías y protocolos de manejo de pacientes con EPOC, como por ejemplo la guía NICE (*National Institute Clinical Excellence*), publicada en el Reino Unido en 2004 para el manejo de la EPOC de adultos en centros de atención primaria y secundaria⁸⁹. En esta guía, se le asigna un grado de evidencia D a la recomendación de realizar una radiografía simple de tórax al inicio del diagnóstico de EPOC. Sin embargo, un estudio retrospectivo poblacional realizado en 2009, en el que se analizaron los informes de

radiografías simples de tórax de pacientes estudiados por EPOC, detectó un número no desdeñable de patología benigna/maligna así como causas de disnea potencialmente tratables, concluyendo con la sugerencia de que la recomendación debería elevarse al nivel de evidencia C⁹⁰.

a) Bronquitis crónica

En pacientes con fenotipo clínico de bronquitis crónica, la gran mayoría no tiene cambios radiológicos. Las alteraciones cuando están presentes, son muy relativas, no específicas y subjetivas, y con mucha superposición con pacientes sanos. Aún así, es necesario mencionar dos signos radiológicos que se han descrito en estos pacientes: el engrosamiento de las paredes bronquiales y las alteraciones inespecíficas pulmonares.

Los signos de engrosamiento de las paredes bronquiales son imágenes en forma de anillo y líneas paralelas también conocidas como “en carril de tren”, que podrían únicamente traducir la presencia de bronquiectasias acompañantes. Las alteraciones inespecíficas de la trama en ambas bases pulmonares - que se podría corresponder con el término anglosajón de “dirty chest”, o sea, pulmón sucio- son opacidades mal definidas, de predominio lineal en ambas bases del parénquima pulmonar; este signo ha sido apreciado como evidencia radiológica útil para apoyar el diagnóstico clínico de bronquitis crónica, pero la relación directa no se ha validado anatomopatológicamente. En último término, es preciso recalcar, por lo tanto, que la bronquitis crónica no es un diagnóstico radiológico; se pueden apreciar cambios en la placa simple de tórax que sugieran que la bronquitis puede estar presente, pero es inapropiado para el radiólogo

hacer más que indicar que los hallazgos son compatibles o sugestivos de este diagnóstico⁸²⁻⁹¹.

b) Enfisema

En cuanto al fenotipo clínico del paciente con EPOC de predominio de enfisema, los hallazgos radiológicos son más característicos y precisos en casos de enfermedad grave, y reflejan los cambios morfológicos (debido a la destrucción del parénquima) y las anomalías fisiológicas características (obstrucción de vía aérea). Los cambios radiológicos básicos ya fueron identificados por Kerley en 1936, con la hiperinsuflación y las anomalías de los pequeños vasos periféricos (una disminución de su número y calibre) como señas de identidad. Una reducción en el número y el calibre de vasos periféricos pulmonares ha sido constantemente descrita en múltiples series publicadas, aunque el desacuerdo inter-observador de este signo es alto. Pacientes sin clara oligoemia en una radiografía correctamente penetrada pueden, sin embargo, tener un enfisema significativo. En otros casos, como embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar primaria o cardiogénica y rarezas como estenosis bronquial (congénita o adquirida) pueden provocar regiones avasculares en la radiografía simple de tórax, aunque se pueden diferenciar bien dada la falta de cambios enfisematosos en el tamaño y morfología pulmonar⁹².

La hiperinsuflación es un indicador más robusto de enfisema, aunque no difiere de la apreciada en otras enfermedades, como el asma. El signo más fiable es un diafragma aplanado, mejor apreciado en la proyección lateral, secundario a un aumento

de tamaño pulmonar. Las inserciones costales de diafragma se aprecian con claridad, dando la apariencia de obliteración de los ángulos costofrénicos, y ese aplanamiento diafragmático cambia la configuración de la silueta cardíaca, provocando el llamado “corazón en gota”. El diámetro antero-posterior del tórax también está aumentado (“tórax en tonel”), originando un aumento del espacio retroesternal (mayor de 2,5 centímetros) delante de la aorta ascendente en la proyección lateral. La tráquea en “funda de sable”, que fue descrita por primera vez en 1905 pero relacionada estrechamente con la enfermedad pulmonar obstructiva en 1978 también es característica, y aunque pueda reflejar un debilitamiento “bronquítico” del cartílago, la explicación más plausible es que sea por el efecto crónico de la presión intrapleural positiva durante la espiración con limitación grave al flujo aéreo⁸⁵⁻⁹². La hipertensión pulmonar y el *cor pulmonale* son complicaciones reconocidas de la EPOC, caracterizadas en la radiografía de tórax por aumento del tamaño del ventrículo derecho y de las arterias pulmonares principales. En la proyección PA, el valor normal del diámetro transversal de la arteria descendente derecha es menor de 17 milímetros; si mide más, indica aumento de tamaño y apoya la presencia de hipertensión pulmonar⁹¹. En la figura 8 se muestra un ejemplo de un paciente con EPOC que presenta los signos radiológicos más característicos.



Figura 8. Radiografía de tórax PA y lateral de un paciente con EPOC. Presenta signos radiológicos característicos, con tórax en tonel, aplanamiento diafragmático, corazón en gota, oligoemia periférica y aumento del espacio claro retroesternal, así como retrocardíaco. También se identifica un aumento hilar bilateral de características vasculares (la arteria descendente derecha muy prominente, flecha), imágenes en forma de anillo a nivel de ambos hilos, y alteraciones inespecíficas en la base derecha.

2. Tomografía computarizada

a) Diferencias entre tomografía computarizada (TC) y tomografía computarizada de alta resolución (TCAR)

Mientras que los hallazgos de la tomografía computarizada (TC) en la bronquitis crónica han sido poco estudiados, la literatura sobre las alteraciones inducidas por el enfisema es muy extensa, tanto en tiempo como en volumen, y ha originado

importantes avances en el diagnóstico y cuantificación “in vivo” de su extensión. Ya desde los años 70, cuando Hounsfield desarrolló la TC para el uso clínico, pronosticó el uso del escáner como un método de medición o cuantificación porque daba información precisa de la densidad del tejido derivado de la atenuación de los rayos ⁹³.

Y además, la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) permite la visualización de la vía aérea y del parénquima con mucho mayor detalle que en una TC convencional y que lógicamente una radiografía simple de tórax. Las diferencias que a continuación se mencionan entre la TC y la TCAR se están diluyendo con los nuevos equipos de escáner (espiral o multidetectores), puesto que se puede hacer en una misma adquisición estos dos tipos de estudio. Un estudio de TC torácica aporta un método diagnóstico no invasivo para obtener imágenes del pulmón que son similares a las obtenidas en muestras histológicas, y además son mapas densitométricos del pulmón. El estudio habitual de TC tiene alta especificidad pero baja sensibilidad para el diagnóstico y detección de enfisema, ya que la TC no detecta áreas muy pequeñas de enfisema, cuando se usa una colimación (es decir, un grosor de corte) de unos 7-10 mm, lo normal en un estudio convencional de TC de un detector, en lo que se llama corte secuencial⁹³. En una TC espiral o multicorte, se puede disminuir el grosor de corte, pero siempre hay un componente de “*pitch*” o solapamiento por la adquisición no continua o en espiral de las imágenes. Aquí es donde entra en juego la TCAR, porque parte de un grosor de corte de entre 1-1,5 mm realizado de forma secuencial, no continua. Así, al disminuir el volumen del grosor de corte, la realización de un promedio y la mayor resolución espacial, la TCAR ofrece una clara ventaja en la identificación de pequeñas áreas de enfisema. Por ello, un mayor uso de la TCAR para

investigación de fumadores relativamente asintomáticos puede permitir un diagnóstico precoz del enfisema y puede dar más información de la historia natural de esta enfermedad⁹³.

Además, por asociar menos radiación, permite hacer escáneres repetidos del mismo individuo. Con la TC multicorte o espiral, la adquisición de la imagen se realiza mientras que el paciente se traslada por el arco del equipo, obteniendo imágenes en continuo de todo el parénquima del pulmón. Este procedimiento tiene aspectos muy positivos, ya que disminuye el tiempo de adquisición, pudiendo adquirir imágenes de todo el parénquima pulmonar en escasos segundos (en una apnea del paciente) y evitando así el artefacto de movimiento. Pero en una TC secuencial o en una TACAR, el movimiento del paciente se alterna con los periodos de escaneo. Se adquieren las imágenes interespaciadas con un hueco de 10 a 30 milímetros entre cada corte, y consecuentemente con una significativa disminución en la dosis media de radiación cutánea en relación con un examen radiológico con imágenes continuas⁸⁵. Por lo que la adquisición de TC con cortes finos individuales a intervalos predeterminados, es la mejor técnica usada de forma rutinaria en la práctica clínica habitual para la detección y cuantificación del enfisema, tal y como se desprende del amplio estudio “*National Emphysema Treatment Trial*” y de otras publicaciones⁹³⁻⁹⁴.

Otro aspecto técnico que diferencia la TCAR de la TC habitual es el algoritmo de reconstrucción que se emplea, también llamado “kernel” (grano) o filtros de convolución. Se trata de un algoritmo matemático que a la intensidad de cada píxel particular, le asigna un valor visual en una escala de grises, calculado después de considerar la intensidad de valores de los píxeles circundantes. En las TCAR, el

algoritmo que se suele escoger –aunque no siempre– es uno que enfatiza el contraste, acentúa el ruido y produce unos bordes bien delimitados, conocido como “algoritmo de reconstrucción de alta frecuencia espacial” o “de hueso” (a diferencia del filtro de reconstrucción “blando”, que realiza una media con los píxeles de alrededor de la estructura para producir unos bordes menos definidos). Este tipo de reconstrucción de alta resolución permite a la TCAR analizar con detalle el intersticio pulmonar, estructuras pulmonares periféricas y la anatomía pulmonar al aumentar la resolución espacial, pero añade a la imagen un “ruido” que dificulta la valoración de las vías aéreas más pequeñas y la medición precisa de sus dimensiones⁹⁵. Si se pretende llevar a cabo medidas que impliquen la valoración precisa de los bordes de estructuras, como el espesor de la pared de la vía aérea, el “kernel” de reconstrucción elegido puede variar las mediciones⁹⁴. Aunque estos factores técnicos no son significativos en la práctica clínica habitual, en la que la interpretación cualitativa es suficiente para valorar el diámetro de la vía aérea y el engrosamiento de la pared bronquial⁹³, deben ser considerados en la realización de estudios multicéntricos o de meta-análisis para no introducir un sesgo en las medidas de tanto la vía aérea como del parénquima pulmonar^{95,96,97}. Pese a ello, con todas las técnicas de reconstrucción se aprecia una buena correlación cuantitativa con el espécimen histopatológico⁹⁸. En la figura 9, se muestra un ejemplo de TCAR y TC que pone de manifiesto estas diferencias.

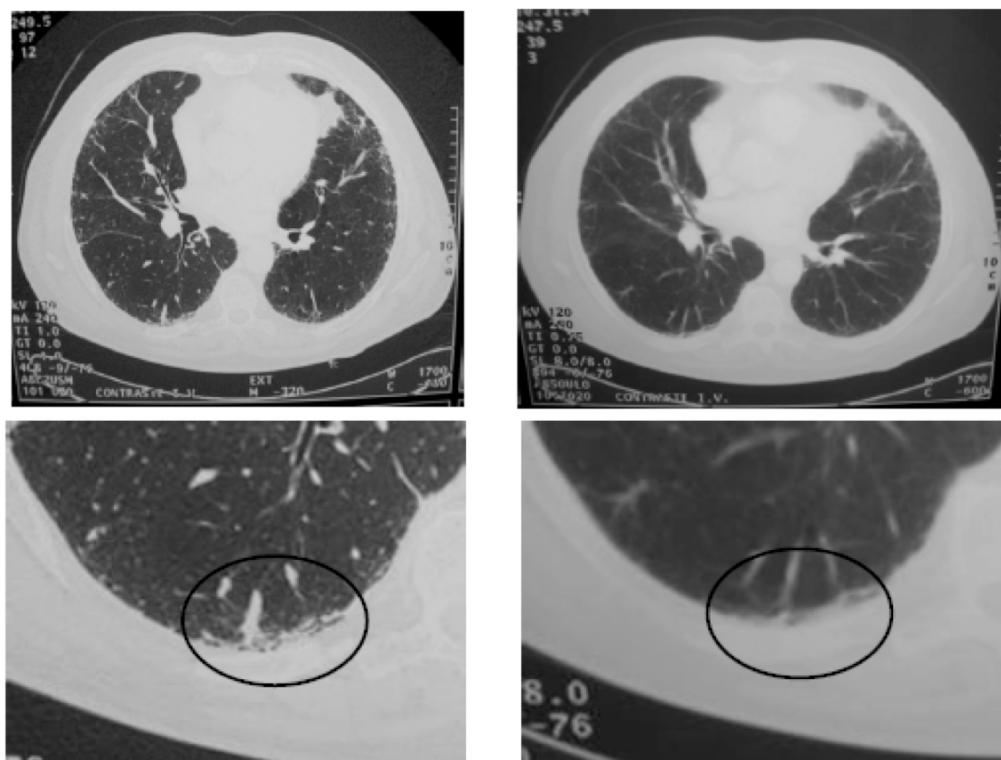


Figura 9: Comparación de una TCAR (izquierda) y TC de tórax (derecha), con los segmentos posterobasales ampliados, de un mismo paciente, en el mismo nivel,- a la altura de la salida de bronquios de lóbulo medio- con ventana pulmonar, y con incipiente desarrollo de neumonía intersticial , realizados según protocolos establecidos. Se aprecia con mayor claridad el engrosamiento inter e intralobulillar, subpleural y periférico en LM, língula y en LLII, y en encaje de bolillos en los segmentos posteriores de LID en la TCAR, hallazgos prácticamente inapreciables en la TC de tórax convencional.

b) Bronquitis crónica

Los hallazgos específicos de la bronquitis crónica en la TCAR son difíciles de definir. Sin embargo, pueden encontrarse alteraciones como un engrosamiento de la pared bronquial y del septo interlobulillar, tapones de moco en bronquiolos en la

periferia pulmonar (dando la imagen típica de “árbol en brote”) (Figura 10) y atrapamiento aéreo manifestado como la falta del esperable aumento de la opacidad pulmonar regional en escáneres en espiración. Por definición, las bronquiectasias son consideradas como una enfermedad separada de la EPOC. Sin embargo, en un estudio de TCAR en pacientes de atención primaria diagnosticados de EPOC, hasta un 29% de ellos mostraban bronquiectasias tubulares, siendo por lo tanto la presencia de bronquiectasias un hallazgo radiológico frecuente en pacientes con EPOC⁹³.

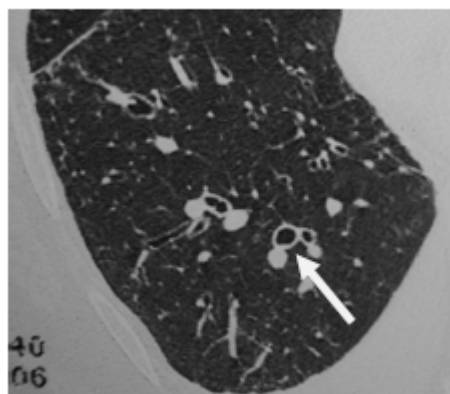


Figura 10. TCAR de un paciente con EPOC, con leves bronquiectasias en LLII, una de ellas mostrando el clásico “signo del anillo”, con un bronquio segmentario de pared engrosada y diámetro mayor que su arteria acompañante (flecha). También se observa un aumento mal definido del nivel de atenuación en vidrio deslustrado próximo a cisura, en probable relación con enfermedad de vía aérea distal.

c. Enfisema

El diagnóstico de enfisema en una TC es morfológico, y basado tanto en la inspección visual así como en técnicas automáticas de detección de áreas de baja atenuación, es decir, regiones de destrucción parenquimatosa. La densidad del pulmón

enfisematoso medida como el valor de atenuación del pixel (en unidades Hounsfield, UH) está disminuida en comparación con el pulmón normal, y la gravedad de la enfermedad se relaciona con el análisis cuantitativo de la densidad del pulmón en TC⁹³⁻
99.

Antes de analizar los métodos de cuantificación de la densidad del pulmón, parece adecuado considerar las UH, dado que son un elemento básico en la valoración del enfisema y las áreas de baja atenuación con métodos cuantitativos semiautomáticos. Como todos los datos radiológicos, los datos de la TCAR están basados en la absorción variable por parte de los tejidos de los rayos X. Para la definición de las unidades de medida, se ha establecido de forma arbitraria que al agua tiene un valor de “absorción” de 0 UH, mientras que el rango de valores de densidades van desde -1000 UH (el aire, no absorbe nada, es negativo y deja pasar todo) hasta un máximo de +1024 UH (el hueso, no deja pasar el rayo X, lo “absorbe” todo). Las imágenes que se obtienen, se muestran asignando el rango de UH a una escala con 16 grises, que es el número de “diferentes gamas de grises” que el ojo humano es capaz de diferenciar. Por lo que el nivel de ventana que se escoja corresponde a la UH del punto medio de la escala de grises determinada. El ancho de ventana es el rango en UH sobre el cual esta escala de grises se abre en abanico teniendo como centro ese determinado nivel de ventana, por lo que todos los píxeles con un valor más alto del límite alto del rango escogido se verán blancos, y los píxeles con un valor de UH más bajo que el límite inferior, se verán negros. Así, la “ventana de parénquima” que es la utilizada en la mayor parte de centros hospitalarios para valorar el pulmón tiene un nivel de ventana de unos -500 /-700 UH, y un ancho de ventana de entre 1000 y 1500 UH⁹⁵. En nuestra

institución, solemos emplear en la TACAR un nivel de ventana de -500 UH y un ancho de ventana de 1500 UH.

Claramente, la TC es superior a la radiografía de tórax demostrando la presencia, distribución y extensión del enfisema, así como los distintos tipos de enfisema (centroacinar o centrolobulillar, paraseptal y panacinar o panlobulillar). Se han publicado multitud de trabajos que evalúan visualmente los cambios del parénquima pulmonar en pacientes con EPOC, demostrando que las áreas de baja atenuación que se observan en el parénquima pulmonar en TC y TCAR representan cambios microscópicos y macroscópicos enfisematosos en el pulmón¹⁰⁰ con muy buena correlación anatomopatológica. Dada esta concordancia, repasaremos someramente la anatomía pulmonar desde el punto de vista histológico, recordamos que un lobulillo secundario, tomando en cuenta la definición de Reid, de 1958, es la unidad de 3 a 5 bronquiolos terminales que provienen de un bronquio lobular (de 1 mm. de diámetro aproximado)¹⁰¹; pero para la interpretación de la TCAR, la definición de William Snow Miller de 1947 de lobulillo secundario es más aplicable y está ampliamente aceptada tanto por anatomopatólogos como por anatomistas; considera que el lobulillo secundario es la unidad más pequeña de estructura pulmonar marginada por septos de tejido conectivo; son estructuras irregulares poliédricas, que varían en tamaño desde 1 a 2,5 cm (Figura 11); el acino pulmonar, que es más pequeño, está definido como la porción de pulmón distal a un bronquiolo terminal (la última vía aérea puramente conductiva) y está constituida por bronquiolos respiratorios de primer orden; el número de acinos dentro de un lobulillo secundario varía mucho, desde los 3 hasta más de 12)¹⁰². Y esto conduce a la definición de la región centrilobulillar, que es el área

alrededor de la arteria intralobular que acompaña al bronquiolo terminal, identificado como un “punto” en los TC, y decimos “punto” dado que el calibre de estas estructuras vasculares es de aproximadamente 0,2 mm, en el límite de resolución de los TC¹⁰¹.

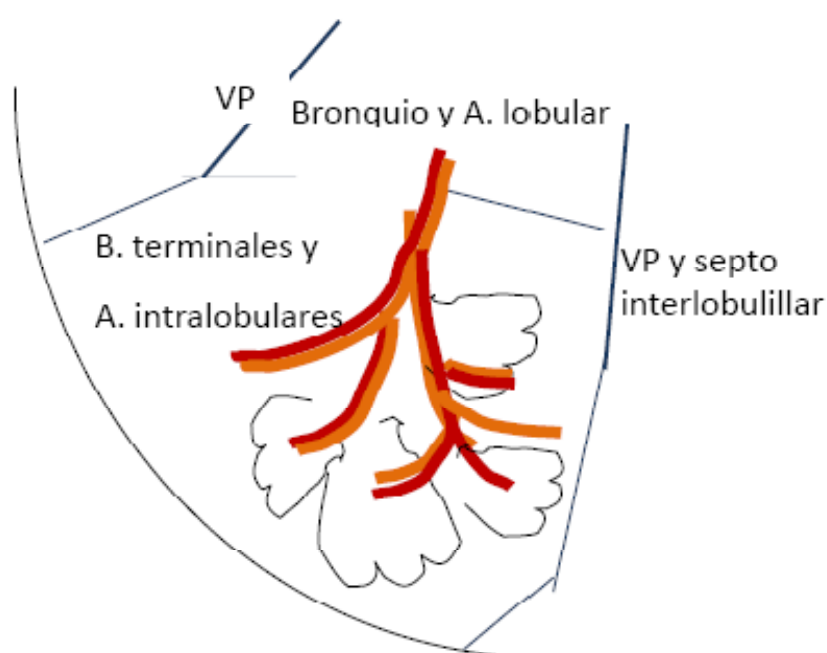


Figura 11. Estructura esquemática de un lobulillo secundario del pulmón periférico, tal y como se aprecia en una TCAR salvo los bronquios lobulares y terminales (naranja), por tener un grosor de pared por debajo de la resolución del TCAR en sujetos sanos (0,15mm. y 0,1 mm. respectivamente) aunque sí son visibles arterias acompañantes, hasta la arteria intralobular (en rojo). Por lo tanto, la región centrilobulillar es el área alrededor del extremo de la arteria más pequeña visualizada en TCAR. Aunque haya varias arterias intralobulares, en la TCAR frecuentemente se aprecia un bronquiolo terminal/arteria intralobular dominante en el centro del lóbulo, con ramas menores emergiendo a intervalos a lo largo de su recorrido.VP: venas pulmonares; Modificado de Takawashi et al¹⁰¹ y Webb¹⁰².

El enfisema centroacinar se define anatomopatológicamente como un aumento del espacio aéreo centroacinar, ocurriendo principalmente en los bronquiolos respiratorios proximales, con sacos y ductos alveolares normales¹⁰¹.

En la TC, se aprecia como un área de baja atenuación normalmente sin pared visible y de distribución no uniforme, de aspecto apolillado. Con frecuencia, se puede ver un foco de alta densidad en el centro de esta región (la arteriola lobulillar), rodeada de pulmón normal. Está asociado a inflamación de la vía aérea terminal con dilatación y destrucción del bronquiolo respiratorio y espacios aéreos adyacentes. Pero a veces, en enfermedad más grave es imposible ver el pulmón respetado y en esos casos las áreas de baja atenuación pueden mostrar paredes definidas⁸⁵. El enfisema centroacinar es más patente en los lóbulos superiores, sobretodo en el inicio (o en el segmento superior de los lóbulos inferiores). Las causas de esta distribución aún no son muy claras, pero incluyen diferencias regionales de perfusión, tiempo de tránsito de leucocitos, aclaramiento del polvo depositado y cambios en la presión pleural¹⁰³. Este tipo de enfisema es el más asociado a los fumadores de larga evolución¹⁰⁴, pero a medida que avanza la enfermedad, las lesiones enfisematosas confluyen y la distinción entre centrolobulillar y panacinar se diluye. Aunque el enfisema de los pacientes con EPOC puede ser relativamente “puro” centroacinar o panacinar, lo más frecuente es que sea una mezcla de ambos¹⁰⁴.

La destrucción pulmonar de predominio en las regiones basales pulmonares es más uniforme en el enfisema panacinar (relacionado con el déficit de alfa-1-antitripsina), con áreas de baja atenuación generalizadas por dilatación uniforme del espacio aéreo desde los bronquiolos respiratorios hasta el alveolo, resultando en

cambios enfisematosos homogéneos en el saco alveolar. El tercer tipo de enfisema es el paraseptal, caracterizado por un aumento del espacio aéreo en la periferia del acino, adyacente a la pleura y a los septos interlobares. Coexiste con los otros tipos de enfisema y también se presenta en pacientes asintomáticos que pueden debutar con un neumotórax espontáneo¹⁰¹. Aunque la TC puede diferenciar estos tipos de enfisema, (tal y como muestra la figura 12 con su correlación anatomopatológica) se suele tender a cuantificar la gravedad del enfisema más que a valorar el tipo anatómico que lo constituye, incluso en estudios diseñados específicamente para controlar, por ejemplo, la evolución del enfisema de pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina¹⁰⁵.

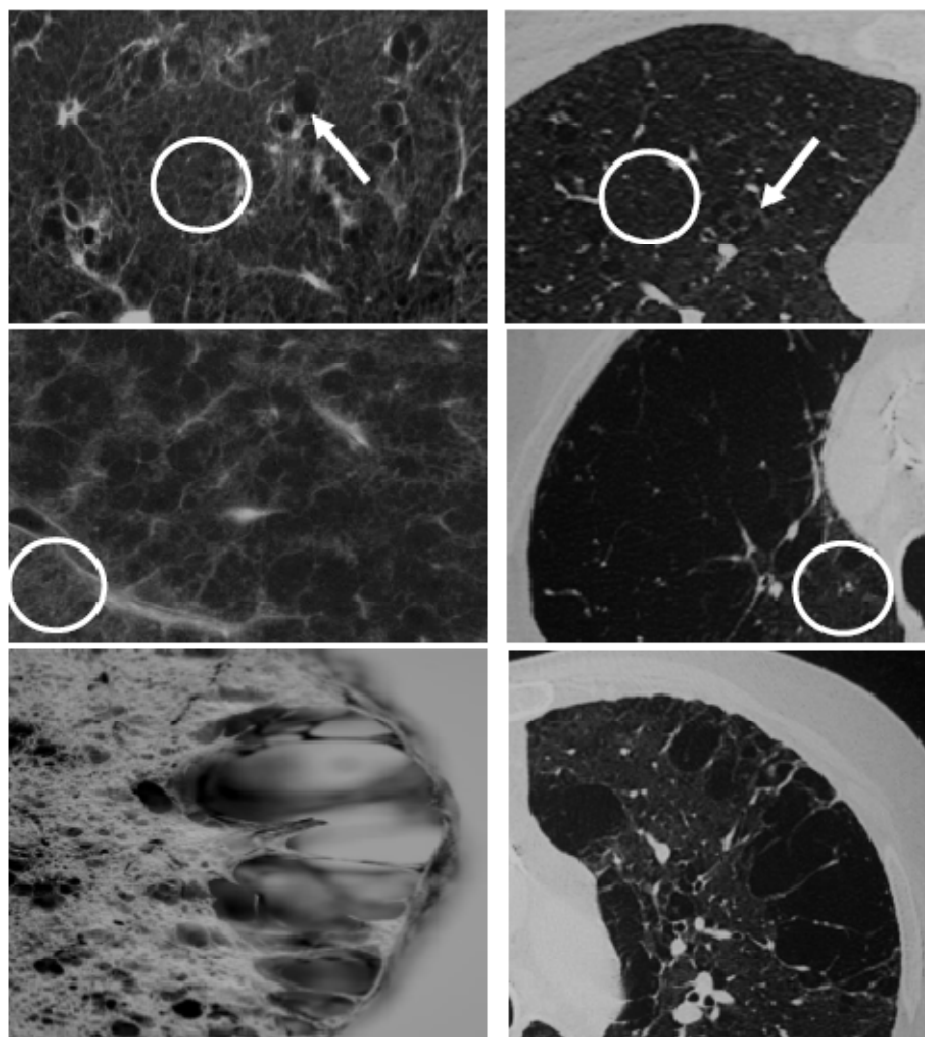


Figura 12. Fotos de anatomía patológica de pulmón fijado con muestras de enfisema centroacinar, panacinar y paraseptal, y su correlación con la TCAR. En el enfisema centroacinar, (fig 12a) en la AP se aprecia espacios aéreos dilatados en el área centroacinar, que en TCAR se corresponden con las áreas de baja atenuación, (flechas) rodeadas de parénquima sano (círculo). En el enfisema panacinar o panlobulillar (fig 12b), la dilatación del espacio aéreo es uniforme, con cambios enfisematosos distribuidos de forma homogénea en el lobulillo secundario (afectando a todos sus acinos). En TCAR, es muy difícil diferenciar un enfisema panacinar de un centroacinar muy evolucionado si el panacinar no se restringe únicamente a LLII. En el enfisema paraseptal o acinar distal (fig 12c) los espacios aéreos aumentados de tamaño están distales al acino, frecuentemente en la superficie dorsal de LLSS; en la imagen, se considera una causa de neumotórax en pacientes jóvenes, y puede coexistir con otro tipo de enfisema (imágenes histológicas tomadas de Takahashi et al ¹⁰¹ y radiológicas propias).

Aunque la evaluación subjetiva de la intensidad del enfisema no necesite un *software* que puede llegar a ser bastante caro, tiene una notable variabilidad intra- e interobservador, requiere mucho tiempo (se suele emplear una cartulina transparente que se coloca sobre el corte axial del pulmón con cuadrados de 1 cm², contando los que engloben las regiones de baja atenuación)¹⁰⁶ y no es apta para estudios que actualmente se llevan a cabo, como la cirugía de reducción de volumen pulmonar y la terapia génica en pacientes con enfisema, en los que se necesite una valoración precisa del grado de extensión y una monitorización del progreso del enfisema. Por esta razón, se han desarrollado métodos objetivos usando las UH como medida, llamados densitometría cuantitativa pulmonar.

Sin utilizar la TC helicoidal, la cuantificación del enfisema se realiza mediante técnicas objetivas semiautomáticas basadas en el análisis de la atenuación del tejido, como la “density mask”, desarrollada por Müller et al¹⁰⁷. Usando un *software* del equipo del escáner, pone de manifiesto los vóxeles que están en el rango deseado de determinadas UH, proporcionando tanto la media de las UH de esos vóxeles como del área del pulmón que ocupa ese corte. El uso de las TC helicoidales incorpora la ventaja de incluir todo el volumen pulmonar en vez de usar imágenes axiales no contiguas en el proceso de cuantificación, dando medidas de volumen en vez de mediciones de área de adquisiciones no helicoidales¹⁰⁸.

Los estudios también pueden realizarse en inspiración como en espiración, según el objetivo del estudio que se tenga. Los cortes tomográficos realizados en inspiración

tienen más precisión para la detección de enfisema que los efectuados en espiración. Sin embargo, la densidad de atenuación medida por TC en espiración parece guardar una mayor relación con las alteraciones funcionales de los enfermos con enfisema grave¹⁰⁹. La realización conjunta de estudios de inspiración /espiración, ha demostrado su capacidad para valorar de forma indirecta el desarrollo de atrapamiento aéreo en muchas enfermedades pulmonares obstructivas. El atrapamiento aéreo se origina por una insuficiente deflación de las unidades alveolares durante la espiración, lo que origina un exceso de gas en todo o en parte del pulmón, y se aprecia como una disminución de la atenuación en las TC en espiración comparada con las imágenes correspondientes en inspiración. Sin embargo, hay que recordar que en EPOC esas áreas de baja atenuación incluyen no sólo atrapamiento aéreo sino también enfisema, estado por lo tanto este método influenciado por la extensión del enfisema¹⁰⁹. Una adecuada elección de los umbrales de las UH que se apliquen, permite evaluar de forma cuantitativa el atrapamiento aéreo en la EPOC sin la influencia del enfisema¹¹⁰.

d) Afectación pequeña vía aérea

La vía aérea visible más pequeña en la que se puede hacer mediciones válidas de la luz y su diámetro mediante la TC es de unos 2 mm (6ª generación), la cual representa el límite alto del tamaño de las llamadas “pequeñas vías aéreas”⁹⁰. A menor escala, si la vía aérea es normal, no va a ser visible por falta de resolución espacial. Si hay enfermedad de la vía aérea, como suele ocurrir en la EPOC, se apreciarán estas vías

patológicas en la periferia del pulmón en la TC o TACAR como bronquiolos patológicos, dilatados y con paredes engrosadas¹¹¹.

La obstrucción al flujo aéreo que presentan los pacientes con EPOC tiene un origen dual. Por una parte, es debida al incremento de la resistencia de las vías aéreas distales, secundario al engrosamiento de sus paredes y a la reducción de su calibre intraluminal¹¹²⁻¹¹³. Además, la pérdida de tracción del parénquima pulmonar, resultado de la destrucción enfisematosa, favorece la colapsabilidad de las vías aéreas. Como la afectación de estas vías aéreas tan pequeñas que están fuera de la resolución de la TC¹¹⁴, se ha intentado solucionar este problema demostrando que el engrosamiento parietal de estas vías aéreas medidas en cortes histológicos (de 1,27mm), se correlaciona con el grosor de la pared de vías aéreas medianas, que son visibles y medibles en TC (de 7,5 mm.)¹¹⁵. Si se dispone de una TCMC, se pueden realizar nuevas técnicas post-procesado, como, por ejemplo, una reconstrucción tridimensional de la vía aérea (Figuras 13a y 13 b). Empleando esta técnica, se demostró que el grosor de la pared de las vías aéreas de menor calibre medible en TC tiene una muy buena correlación con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁)¹¹⁶. Otras técnicas post-procesado son en Mini-MIP (“*Minimum intensity projection*”), con la que se proyecta la columna aérea traqueobronquial en el plano de visión, y los píxeles codifican el valor mínimo de cada vóxel traspasado por cada haz de rayos. Las vías aéreas se visualizan porque el aire contenido en el árbol traqueobronquial es de menor atenuación que el parénquima pulmonar que lo rodea. La broncografía-TC usa una técnica de interpretación de volumen aplicada a las vías centrales después de una reconstrucción en tres dimensiones de la columna de aire contenida en las vías aéreas. Por último, la

broncoscopia virtual aporta un análisis interno de las paredes y luces traqueobronquiales gracias a un algoritmo de reconstrucción perspectiva que simula la visualización endoscópica de la superficie interna de las vías aéreas¹¹⁷ (figura13c). Aunque cada vez están más implantadas, estas técnicas todavía no tienen un papel muy relevante en el uso clínico habitual, y aún se están desarrollando y validando los parámetros técnicos de adquisición más adecuados para el estudio de la vía aérea mediante estas nuevas herramientas tecnológicas de TC¹¹⁸.

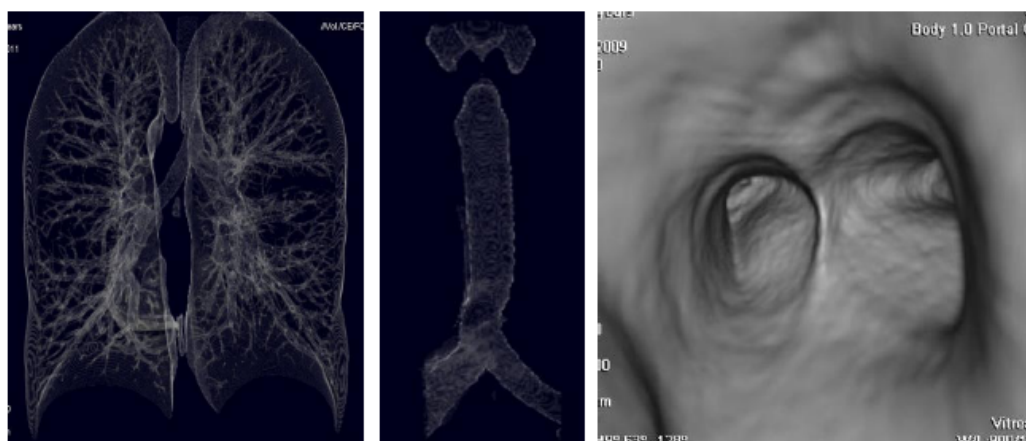


Figura 13. Con las nuevas técnicas de post-procesado que disponen las nuevas TCMC, es posible realizar reconstrucciones tridimensionales de la vía aérea, así como broncoscopia virtual.

3. Técnicas de imagen funcional

Se están desarrollando nuevas técnicas de imagen que permiten valorar la ventilación y la perfusión, así como su contribución a la principal función del aparato respiratorio: el intercambio gaseoso. La ventilación regional se puede valorar por TC

midiendo el cambio de densidad detectado en la TC durante un estudio de inhalación del gas radioopaco Xenón o del gas kriptón¹¹⁸. También se están desarrollando estudios de perfusión por TC, métodos dinámicos que valoran el tiempo de tránsito arterial, venoso y capilar y la distribución del flujo capilar para estudiar la vasoconstricción que se asocia a la EPOC¹¹⁹.

El empleo de la resonancia magnética (RM) en el estudio de la EPOC es muy prometedor por ser una técnica que no irradia al paciente. Permite realizar estudios de imagen de ventilación pulmonar (durante la inhalación de Helio o Xenón hiperpolarizado), de difusión del Helio⁹¹⁻¹²⁰ y la medición de los coeficientes aparentes de difusión(ADC) -con ADC más altos, más enfisema¹²¹-, la transferencia local del oxígeno mediante RM con oxígeno molecular inhalado como agente de contraste. También permite llevar a cabo estudios de perfusión, midiendo el flujo sanguíneo, el volumen y el tiempo de tránsito con técnicas de contraste dinámicas. Con ellas, se han podido obtener mapas cuantitativos de perfusión pulmonar (similares a la gammagrafía ventilación-perfusión) y demostrado las características anomalías vasculares periféricas de los pacientes con EPOC¹²². Es posible que el uso clínico de la RM para valorar el daño funcional pulmonar de la EPOC aumente, a medida que progrese la técnica y se desarrollen secuencias ultrarrápidas. Sin embargo, la utilidad de la RM en la evaluación de la EPOC todavía no está completamente definida, por su nivel de sofisticación y su alto coste⁸⁵.

II HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS CONCEPTUAL

Los fumadores que desarrollan un mayor deterioro de su función pulmonar presentan alteraciones de la atenuación del parénquima pulmonar

HIPÓTESIS OPERATIVA

La densidad de atenuación del parénquima pulmonar medida en inspiración y espiración por tomografía computarizada de alta resolución permite discriminar la tasa de deterioro anual del volumen espiratorio forzado en el primer segundo de fumadores sin limitación al flujo aéreo que continúan fumando.

HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS

- Hipótesis nula: Las densidades de atenuación del parénquima pulmonar en inspiración y espiración de fumadores activos que continúan consumiendo tabaco no se relacionan con la tasa de deterioro anual del volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

-
- Hipótesis alternativa: Las densidades de atenuación del parénquima pulmonar en inspiración y espiración de fumadores activos que continúan consumiendo tabaco se relacionan con la tasa de deterioro anual del volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

2. OBJETIVOS

OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Comparar las densidades de atenuación del parénquima pulmonar, en inspiración y espiración, entre fumadores activos sin limitación al flujo aéreo y sujetos sanos no fumadores
2. Identificar los índices de atenuación de la densidad pulmonar que se relacionan con un mayor deterioro del volumen espiratorio forzado en el primer segundo en fumadores activos sin limitación al flujo aéreo que mantienen el consumo de tabaco.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Valorar la relación entre los parámetros antropométricos y las características del consumo de tabaco con las densidades de atenuación del parénquima pulmonar en fumadores activos sin limitación al flujo aéreo.
2. Relacionar la atenuación del parénquima pulmonar de fumadores activos con sus volúmenes pulmonares dinámicos y estáticos y con la capacidad de difusión de monóxido de carbono.

-
3. Analizar la relación entre las medidas de la densidad de atenuación pulmonar obtenidas mediante el uso de diversos niveles umbrales para la tomografía computarizada de alta resolución.

III MATERIAL Y MÉTODOS

A. SUJETOS DEL ESTUDIO

La selección de participantes en el estudio se realizó en las consultas de deshabituación tabáquica del área sanitaria 5 de la Comunidad de Madrid, correspondiente al Hospital Universitario La Paz, según los siguientes criterios.

a. Criterios de inclusión

- Edad comprendida entre 25 y 75 años
- Fumador activo, con un consumo previo de tabaco de al menos 10 paquetes x año.
- Cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁)/capacidad vital forzada (FVC) mayor de 0,7

b. Criterios de exclusión

- Mujeres en edad fértil que no utilicen un sistema de anticoncepción eficaz.
- Diagnóstico previo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial, enfermedad pulmonar intersticial difusa, enfermedad vascular pulmonar o enfermedad pleural.

-
- Diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca, valvulopatía o cardiopatía congénita
 - Diagnóstico previo de enfermedad de la caja torácica u obesidad mórbida (índice de masa corporal $> 40 \text{ Kg/m}^2$)
 - Presencia de afectación intersticial, quistes, nódulos, abscesos o bullas en el parénquima pulmonar en la TACAR.
 - Cualquier tipo de alteración pleural o mediastínica en la TACAR.
 - Diagnóstico de cualquier enfermedad neoplásica desde la fecha de realización de la TACAR torácica.

c. Criterios de retirada del estudio:

- Infección respiratoria en las tres semanas previas a la realización de los procedimientos del estudio
- Incapacidad para colaborar en las determinaciones del estudio
- Retirada del consentimiento informado.

Como control, se seleccionó un grupo de voluntarios sanos no fumadores, homogéneo en edad, sexo e índice de masa corporal con los fumadores. Estos sujetos fueron considerados sanos después de la realización de historia clínica, examen físico, espirometría y radiología de tórax.

B. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal tipo casos-controles, de carácter observacional. Los pacientes remitidos a las consultas de deshabituación tabáquica fueron tratados según los protocolos establecidos en las mismas, sin interferencia alguna de los investigadores del presente estudio. Para evitar posibles sesgos, los médicos responsables de las consultas de deshabituación no conocieron el resultado de los análisis de densidad de la atenuación del parénquima pulmonar.

Se constituyó una cohorte de seguimiento de aquellos fumadores que fracasaron en su intento de abandono y continuaban fumando a los nueve meses del inicio del programa de ayuda para el cese del tabaquismo.

2. Estimación del tamaño muestral

Aunque en nuestro conocimiento no se dispone de datos previos en la literatura, hemos realizado una estimación del tamaño muestral asumiendo que entre la densidad de atenuación del parénquima pulmonar y la tasa de declinar anual del FEV₁ podría existir una relación de intensidad leve-moderada (coeficiente de correlación de 0,45). En dicho caso, el tamaño muestral para evaluar la correlación entre las

densidades y la tasa de deterioro del FEV₁, con un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,20, sería de 30 sujetos.

Si se asume una tasa de abandono sostenido del 35% en los fumadores que acuden a una consulta de deshabituación y un 35% de pérdidas en el seguimiento, sin posibilidad de obtener una espirometría de seguimiento con un intervalo mínimo de un año, se estableció que se debían incluir un número mínimo de 74 fumadores activos.

3. Aspectos éticos:

Antes de la realización de cualquier procedimiento del estudio, todos los participantes firmaron el consentimiento informado del proyecto de investigación. Tanto el proyecto de investigación como la hoja de consentimiento informado y la hoja de información para el participante han sido aprobados por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz (Apéndices 1, 2, 3).

C. PROCEDIMIENTOS

Además de recoger sus características antropométricas, a todos los sujetos incluidos en el estudio, se les realizó una espirometría y una tomografía computarizada torácica de alta resolución, en un plazo no superior a dos semanas. Además, se registraron las características del hábito tabáquico en los fumadores activos y se completó su evaluación funcional mediante la realización de una pletismografía y determinación de la capacidad de difusión de monóxido de carbono.

Como ya se ha mencionado, las intervenciones realizadas sobre los fumadores se decidieron por los médicos responsables de las consultas de deshabituación, de forma independiente y ciega con respecto a los resultados del estudio.

Aquellos fumadores que fracasaron en el intento de abandono y que continuaban fumando a los nueve meses de ser remitidos a la consulta fueron seleccionados para proponerles repetir la espirometría con un intervalo mínimo de un año y máximo de siete con respecto a la primera exploración.

D. DETERMINACIONES

1. Características antropométricas

Los sujetos fueron medidos descalzos y con la cabeza y espalda apoyadas en un tallímetro para evitar la hiperextensión del cuello. Todos los participantes fueron pesados, con ropa ligera, en una báscula de precisión.

A partir de sus valores de peso y talla, se calculó el índice de masa corporal (BMI o “body mass index”¹²³), determinado por el cociente peso/talla² y expresado como Kg/m².

2. Características del hábito tabáquico

En los sujetos que eran fumadores activos, se registró el número de cigarrillos/día y el índice paquetes x año, que corresponde al sumatorio del producto paquetes consumidos al día por el número de años fumando dicha cantidad. La intensidad del tabaquismo fue valorada mediante la determinación del índice de Brinkman o “Smoking index” (cigarrillos/día x años de consumo) Un índice de Brinkman superior a 800 se considera indicador de tabaquismo muy intenso¹²⁴.

Para evaluar la motivación para dejar de fumar, se utilizó el test de Richmond¹²⁵. Se trata de un instrumento de uso fácil, seguro y eficaz que permite

conocer si un fumador está realmente preparado para hacer un intento de abandono serio. Consta de cuatro preguntas y alcanza una escala de 0 a 10 puntos (Tabla 6).

Tabla 6. Test de motivación para dejar de fumar de Richmond

¿Le gustaría dejar de fumar si pudiera hacerlo fácilmente?
No: 0
Si: 1
¿Cuánto interés tiene usted en dejarlo?
Nada en absoluto: 0
Algo: 1
Bastante: 2
Muy seriamente: 3
¿Intentará usted dejar de fumar en las próximas dos semanas?
Definitivamente no: 0
Quizás: 1
Sí: 2
Definitivamente sí: 3
¿Cuál es la posibilidad de que usted dentro de los próximos seis meses sea un no fumador?
Definitivamente no: 0
Quizás: 1
Sí: 2
Definitivamente sí: 3

Una puntuación entre 0 y 6 se considera baja motivación, entre 7 y 9 moderada motivación, mientras que una puntuación de 10 corresponde a una alta motivación para el abandono del tabaco.

La dependencia psicológico-conductual del tabaco fue valorada mediante el cuestionario de Glover Nilson (Figura 14)¹²⁵. La puntuación total del cuestionario se valora en su conjunto, de tal forma que el resultado se clasifica en:

Dependencia leve: 0 – 11

Dependencia moderada: 12 – 22

Dependencia grave: 23 – 33

Dependencia muy grave: 34 – 44

	Nada 0	Algo 1	Moderado 2	Mucho 3	Muchísimo 4
1. Mi hábito de fumar es muy importante para mí					
2. Juego y manipulo el cigarrillo como parte del ritual del hábito de fumar.					

	Nunca 0	Raro 1	A veces 2	A menudo 3	Siempre 4
3. ¿Suele ponerse algo en la boca para evitar fumar?					
4. ¿Se recompensa a sí mismo con un cigarrillo tras cumplir una tarea?					
5. Cuando no tiene tabaco, ¿le resulta difícil concentrarse y realizar cualquier tarea?					
6. Cuando se halla en un lugar en el que está prohibido fumar, ¿juega con su cigarrillo o paquete de tabaco?					
7. ¿Algunos lugares o circunstancias le incitan a fumar?: su sillón favorito, sofá, habitación, coche o la bebida (alcohol, café...)					
8. ¿Se encuentra a menudo encendiendo un cigarrillo por rutina, sin desearlo realmente?					
9. ¿A menudo se coloca cigarrillos sin encender u otros objetos en la boca y los chupa para relajarse del estrés, tensión, frustración, etc.?					
10. ¿Parte de su placer de fumar procede del ritual que supone encender un cigarrillo?					
11. Cuando está solo en un restaurante, parada de autobús, fiesta etc., ¿se siente más seguro, a salvo o más confiado con un cigarrillo entre las manos?					

Figura 14. Cuestionario de dependencia de Glover Nilson. Tomado de Guía de Actuación para el Abordaje del Tabaquismo en Atención Primaria del Área 3.¹²⁵

La dependencia física de la nicotina se evaluó por medio del test de Fagerström (Figura 15)¹²⁵. Un valor comprendido entre 0 y 3 se considera dependencia baja, entre 4 y 6 dependencia moderada, mientras que puntuaciones de 7 o mayores corresponden a dependencia grave.


¿Cuánto tiempo pasa entre que se levanta y se fuma su primer cigarrillo?	
<input type="checkbox"/> Hasta 5 minutos.	3
<input type="checkbox"/> De 6 a 30 minutos.	2
<input type="checkbox"/> De 31 a 60 minutos.	1
<input type="checkbox"/> Más de 60 minutos.	0
¿Encuentra difícil no fumar en lugares donde está prohibido (hospital, cines, biblioteca.....)?	
<input type="checkbox"/> Sí.	1
<input type="checkbox"/> No.	0
¿Qué cigarrillo le desagrada más dejar de fumar?	
<input type="checkbox"/> El primero de la mañana.	1
<input type="checkbox"/> Cualquier otro.	0
¿Cuántos cigarrillos fuma al día?	
<input type="checkbox"/> 10 o menos.	0
<input type="checkbox"/> De 11 a 20 cigarrillos.	1
<input type="checkbox"/> De 21 a 30 cigarrillos.	2
<input type="checkbox"/> 31 o más cigarrillos.	3
¿Fuma con más frecuencia durante las primeras horas después de levantarse que durante el resto del día?	
<input type="checkbox"/> Sí.	1
<input type="checkbox"/> No.	0
¿Fuma aunque esté tan enfermo que tenga que guardar cama la mayor parte del día?	
<input type="checkbox"/> Sí.	1
<input type="checkbox"/> No.	0
TOTAL PUNTUACIÓN: 	

Figura 15. Cuestionario de dependencia de la nicotina de Fagerström

3. Espirometría

Para su realización, se empleó un equipo MasterScreen Pneumo, versión 4.2 (Jaeger, Würzburg, Alemania). Dicho aparato cumple todas las especificaciones requeridas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)¹²⁶, por la "American Thoracic Society" (ATS)¹²⁷ y por la "European Respiratory Society" (ERS)¹²⁸. Siguiendo las recomendaciones vigentes, se efectuó una calibración diaria con una jeringa de tres litros.

El procedimiento seguido para la realización de la curva flujo-volumen forzada es el descrito por la SEPAR¹²⁹. Después de un periodo de reposo de 15 minutos, se indicaba a los participantes que se sentasen cómodos, en posición erecta y sin cruzar las piernas. Se les instruía previamente sobre la maniobra a realizar y se les colocaba una pinza nasal. Se efectuaron un mínimo de tres maniobras de capacidad vital forzada aceptables y un máximo de ocho (Figura 16).

La selección de los valores de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) se hizo automáticamente, según la normativa de la ATS¹²⁷ (mejor resultado de las tres maniobras satisfactorias, que no exceda al siguiente en más del 5% ó 100 ml). El resultado fue convertido a condiciones BTPS y como valores de referencia se utilizaron los propuestos por la Comunidad Europea del Carbón y del Acero¹²⁸.

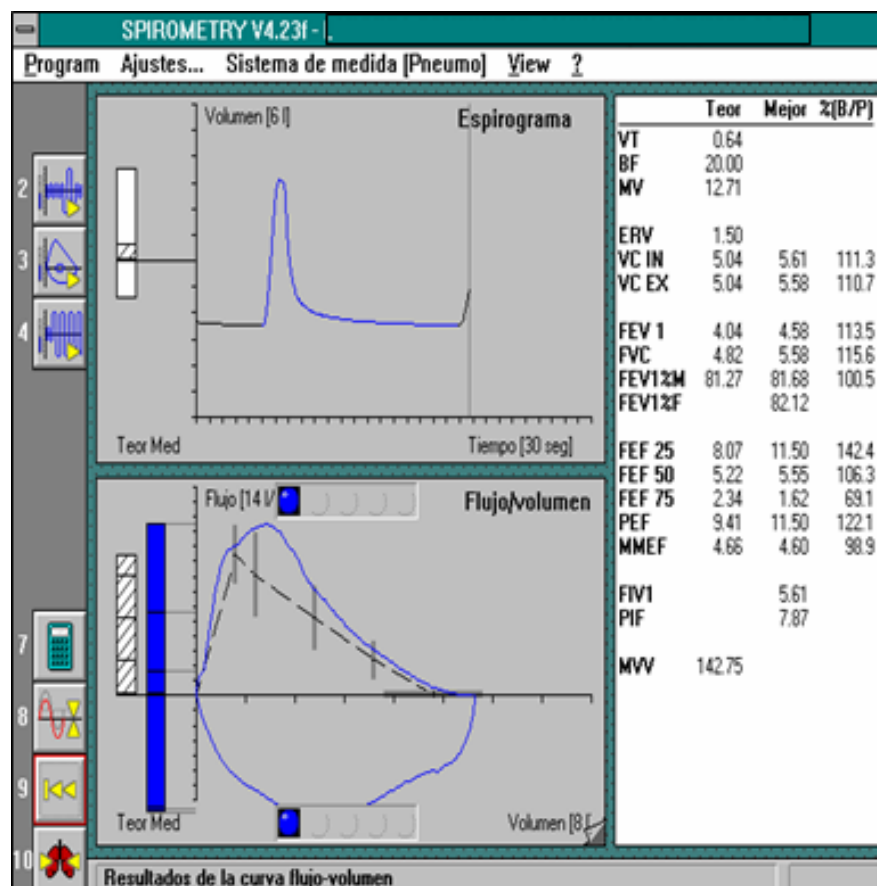


Figura 16. Registro de una maniobra de espiración forzada para la obtención de la curva flujo-volumen forzada

4. Tomografía computarizada de alta resolución

Se realizó con un equipo helicoidal simple (Somaton Plus 4A, Siemens Medical Systems, Forchheim, Alemania). Se solicitó a los pacientes que se desvistiesen de la parte de arriba, quitando la ropa interior que podría dar artefactos metálicos en el caso de las mujeres, así como retirando todo tipo de objetos metálicos (cadenas, collares, ...) que también causarían un artefacto en el estudio. Los pacientes fueron entrenados

en la realización de inspiración profunda mantenida varias veces, así como en la espiración forzada. El paciente se colocaba decúbito supino, con los brazos extendidos por encima de la cabeza- para evitar artefactos de endurecimiento del haz superpuestos a los campos pulmonares provenientes de las estructuras óseas de los miembros superiores- en una posición cómoda para evitar movimientos involuntarios.

Se realizó un topograma sobre el que se diseñó la TCAR torácica, confirmando la ausencia de grandes alteraciones torácicas, artefactos metálicos, y que el paciente estuviese bien alineado. Se efectuó un escáner de alta resolución en inspiración profunda con un espesor de corte de 1 mm y un desplazamiento de mesa de 10 mm de todo el pulmón, con instrucciones auditivas a cada intervalo de corte provenientes del escáner de “Coja aire, no lo suelte, aguántelo, y respire”, con una breve pausa entre cada corte para evitar la fatiga del paciente; posteriormente, se revisaban las imágenes adquiridas para confirmar que no estuviesen artefactadas por falta de apnea del paciente y se localizaban los cortes en inspiración a la altura del cayado aórtico y a nivel de la entrada de las venas pulmonares. Inmediatamente después, se realizaron dos cortes en espiración forzada localizados al mismo nivel de mesa que dichas imágenes, con instrucciones verbales del técnico de “coja aire, suéltelo, aguante, no respire, respire”, con el fin de evaluar el atrapamiento aéreo en lóbulos superiores e inferiores. Se emplearon 120 Kv y 240 mA,- sin ajustar al peso del paciente, para hacer la densitometría pulmonar homogénea.-, con un tiempo de rotación de 1 segundo.

Posteriormente mediante el programa de análisis de densidades del equipo, se trazaron un área irregular de medición siguiendo el contorno interno de los arcos costales y la pleura mediastínica de ambos lóbulos superiores e inferiores, excluyendo el segmento 6 por estar siempre más aireado, y aplicando los niveles umbrales escogidos, y el programa determina la media, y la desviación estándar de lóbulos superior derecho, lóbulo superior izquierdo, lóbulo inferior derecho y lóbulo inferior izquierdo. Dicha determinación se efectúa en los límites de (-1024/-800) UH y de (-950/-900) UH, tanto en los cortes realizados en inspiración como en espiración para detectar cambios sutiles del nivel de atenuación pulmonar y atrapamiento aéreo (fig 17). El resto del estudio de TCAR se fotografiaba con un rango de ventada de 50 y un centro de 500UH para ventana de mediastino y de -500 y 1500UH respectivamente para la ventana de pulmón. Todos los estudios fueron leídos y revisados por un radiólogo experto en tórax con más de 10 años de experiencia; en el informe radiológico, se valoraban posibles alteraciones del parénquima pulmonar (áreas de baja atenuación visibles macroscópicamente, bronquiectasias, tractos cicatriciales en vértices), así como atrapamiento aéreo significativo en los cortes de espiración. Se consensuó con otro radiólogo experto en radiología torácica si las alteraciones descritas hacen que se desechase o no al caso. En el informe, también se recogieron las medias de UH de cada lóbulo, con cada umbral y en inspiración y espiración.

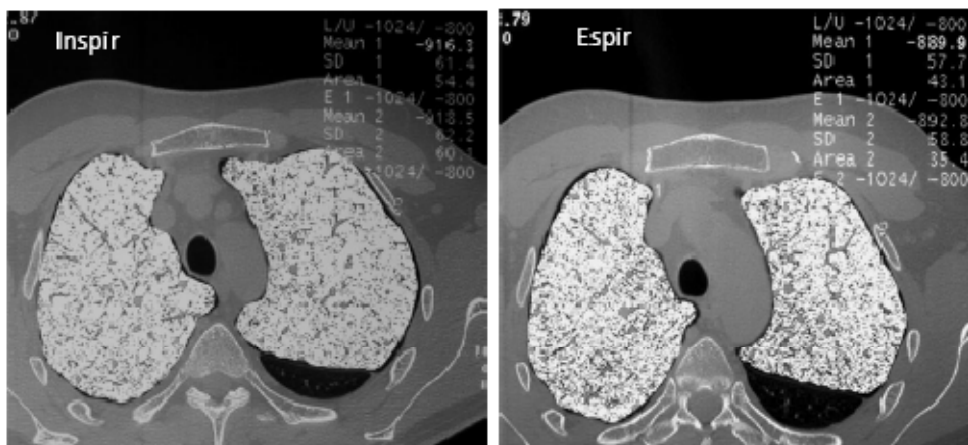


Figura 17. Ejemplo de un análisis semiautomático de densidad de atenuación de ambos lóbulos superiores en inspiración y espiración con un umbral de atenuación de (-1024/-800) UH.

La dosis total efectiva de esta exploración radiológica, de media, es de 1,6 mSv (milisievert) por el ICRP 60, y de 1,9 mSv por el ICRP 103.

5. Pletismografía

Se llevó a cabo mediante el sistema MasterLab-body, versión 6.0, de Jaeger. Se trata de un pletismógrafo de volumen constante que cumple todas las especificaciones requeridas por la "European Respiratory Society" (ERS)¹²⁸. El neumotacógrafo e integrador para registrar el volumen corriente fueron calibrados diariamente, con una jeringa de tres litros.

Después de un tiempo de reposo de 15 minutos y de familiarizar a cada sujeto con el procedimiento, se llevó a cabo la determinación, según las recomendaciones de

la ERS¹²⁸. Se instaba a los pacientes a realizar movimientos respiratorios contra la vía ocluida a una frecuencia respiratoria no superior a 1 seg⁻¹.¹³⁰ Después se efectuaba una maniobra de volumen de reserva espiratoria (ERV), seguida por otra de capacidad inspiratoria (IC). El volumen de gas intratorácico se midió a nivel de capacidad residual funcional (FRC). La media de, al menos tres determinaciones con una variación menor del 10% con respecto al valor máximo, fue considerada como FRC. La capacidad pulmonar total (TLC) se estableció mediante la suma de la FRC y la IC. El volumen residual (RV) fue calculado restando a la TLC la capacidad vital inspiratoria (VC)¹³¹.

Todos los volúmenes pulmonares fueron convertidos a condiciones BTPS¹²⁸.

6. Determinación de la capacidad de difusión de monóxido de carbono

La determinación del factor de transferencia de monóxido de carbono (TL_{CO}) se realizó mediante el sistema MasterLab-body, versión 6.0 de Jaeger, por la técnica de respiración única ("single-breath")¹³². Las especificaciones y calibración del equipo, así como el procedimiento de medida se ajustaron a las recomendaciones de la ERS¹³³. La mezcla gaseosa empleada estaba constituida por 0,28% de CO, 9,5% de He y el resto de aire. La TL_{CO} fue expresada en mmol/min/Kpa. Los valores de referencia fueron los propuestos por Cotes¹³⁴.

E. VARIABLES ANALIZADAS

- Datos antropométricos: sexo, edad, peso, talla e índice de masa corporal (IMC)
- Grupo (fumador activo/no fumador)
- Características del tabaquismo: cigarrillos/día, paquetes x año, índice de Brinkman, test de Richmond, test de Glover Nilson, test de Fagerström
- TCAR torácica: umbral de densidad, densidad atenuación media lóbulos superiores en inspiración, densidad de atenuación media lóbulos inferiores en inspiración, densidad de atenuación media lóbulos superiores en espiración, densidad de atenuación media lóbulos inferiores en espiración, densidad espiración/inspiración lóbulos superiores, densidad espiración/inspiración lóbulos inferiores, densidad lóbulos superiores/lóbulos inferiores en inspiración, densidad lóbulos superiores/lóbulos inferiores en espiración.
- Espiometría forzada: capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), FEV₁/FVC, flujo espiratorio pico

(PEF), flujo espiratorio al 50% de la FVC ($FEF_{50\%}$), flujo espiratorio al 25-75% de la FVC ($FEF_{25-75\%}$).

- Pletismografía corporal: capacidad pulmonar total (TLC), capacidad residual funcional (FRC), volumen residual (RV), cociente RV/TLC, cociente FRC/TLC.
- Determinación de la capacidad de difusión de CO (TLCOc) y cociente TLCOc/VA.
- Espirometría de seguimiento: tiempo de demora, FVC, FEV_1

F. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo mediante el programa “Statistical Package for the Social Sciences” versión 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, Estados Unidos). Los datos fueron expresados como la media \pm desviación estándar (SD) para las variables cuantitativas y como porcentaje para las variables cualitativas.

La comparación de las variables cuantitativas entre grupos se realizó mediante la prueba de la t-Student para datos independientes, una vez comprobado su ajuste a la normalidad con la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Cuando las variables cuantitativas no se seguían una distribución normal, la comparación se realizó mediante la prueba de Mann-Whitney. Las variables cualitativas fueron analizadas mediante la prueba de la chi-cuadrado y la distribución binomial.

La relación entre variables se analizó mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson. La rentabilidad discriminativa de los parámetros analizados se evaluó mediante la construcción de curvas ROC (“Receiver operating characteristics”) y el cálculo del área bajo las mismas. También se determinaron los parámetros de rentabilidad diagnóstica para cada punto, definiendo su intervalo de confianza al 95%. Con el fin de identificar los determinantes independientes del deterioro anual de la función pulmonar, aquellas variables que mostraron una correlación significativa en el análisis univariante fueron introducidas en un modelo de regresión lineal múltiple escalonada hacia delante (“stepwise”). Para la identificación de las variables

relacionadas con el deterioro acelerado de la función pulmonar, se utilizó un modelo de regresión logística múltiple.

Para todos los análisis realizados, se consideró significación estadística una p menor de 0,05¹³⁵.

IV RESULTADOS

A) DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES

1. Comparación entre fumadores y no fumadores

a) Sexo, edad:

De los 90 pacientes incluidos en este estudio, 74 eran fumadores procedentes de la consulta de deshabituación tabáquica, siendo 33 (44,6%) de sexo masculino y 41 (55,4%) femenino y 16 controles sanos no fumadores (10 de sexo masculino, el 62,5%, y 6 femenino, el 37,5%) (Figura 18). En total, 43 hombres (47,8%) y 47 mujeres (52,2%). Ambos grupos resultaron homogéneos en su distribución por sexo ($p=0,153$ par la prueba de la chi-cuadrado con el estadístico exacto de Fisher) .

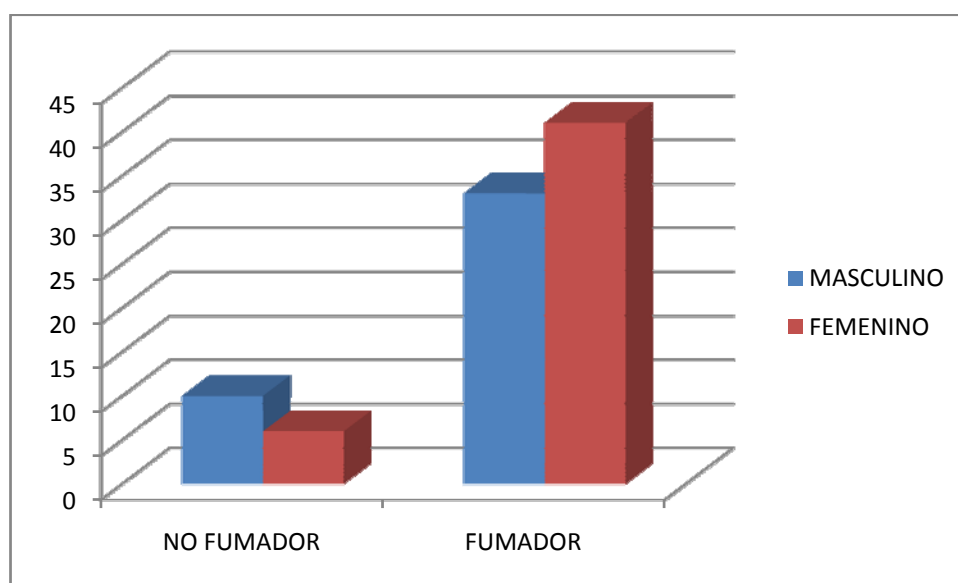


Figura 18. Distribución de los pacientes por sexo en la población no fumador/fumador

La media de edad de los fumadores es de 47 años, con desviación típica de 8, y de los no fumadores de 48 años, con desviación típica de 10 ($p=0,638$ según los estadísticos de contraste de U de Mann-Whitney).

b) Características antropométricas:

El peso medio de los fumadores es de 68 kg. con desviación de 13, y el de los no fumadores de 73, también con desviación de 13 kg.

La talla de los fumadores, tiene de media 163 cm, con desviación típica de 8, y la de los no fumadores de 171 cm, con desviación de 11.

Pero al realizar el cálculo del IMC (índice de masa corporal, Kg/m^2), fue de $25,5 \pm 3,9$ en el grupo fumador y de $24,8 \pm 3,1$ en el grupo no fumador.

Como se muestra en la tabla 7, los dos grupos del estudio también fueron homogéneos para talla, peso e IMC.

Tabla 7. Comparación de la edad y características antropométricas entre los fumadores y el grupo control

			Media	Desviación Típica	p
Edad	(años)	Fumador	47	8	0,638
		No fumador	46	10	
Talla	(cm)	Fumador	163	8	0,026
		No fumador	171	11	
Peso	(Kg)	Fumador	68	13	0,237
		No fumador	73	13	
IMC	(Kg / m ²)	Fumador	25,5	3,9	0,534
		No fumador	24,8	3,1	

c) Variables espirométricas:

Aunque los fumadores incluidos en el estudio no cumplían criterios de EPOC, como el grupo control estaba integrado por sujetos sanos no fumadores, sí se encontraron diferencias significativas en los parámetros espirométricos entre ambos grupos (Tabla 8).

Tabla 8. Comparación de los parámetros espirométricos de los fumadores y el grupo control

			Media	Desviación Típica	p
FVC	(l)	Fumador	3,46	0,7	0,004
		No fumador	4,58	1,23	
FVC	(% pred)	Fumador	105	14	0,008
		No fumador	117	12	
FEV ₁	(l)	Fumador	2,76	0,64	0,008
		No fumador	3,82	1,2	
FEV ₁	(% pred)	Fumador	100	16	0,001
		No fumador	117	14	
FEV ₁ / FVC		Fumador	79,7	8	0,183
		No fumador	82,4	6,7	
PEF	(l / s)	Fumador	6,93	2,03	0,01
		No fumador	9,33	2,83	
PEF	(% pred)	Fumador	102	22	0,033
		No fumador	121	24	
FEF 50%	(l / s)	Fumador	3,4	1,25	0,109
		No fumador	4,44	2,07	
FEF 50%	(% pred)	Fumador	83	28	0,226
		No fumador	98	37	
FEF 25 - 75%	(l / s)	Fumador	2,6	1,06	0,07
		No fumador	3,81	2,19	
FEF 25 - 75%	(% pred)	Fumador	74	26	0,055
		No fumador	99	45	

Abreviaturas: l/s: litros/segundo; FVC= Capacidad vital forzada; FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEV₁/FVC; PEF: flujo espiratorio pico; FEF_{50%}: flujo espiratorio al 50% de la FVC; FEF_{25-75%}: flujo espiratorio al 25-75% de la FVC

B) CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE FUMADORES

1. Valores de estudios funcionales

En la tabla 9, se aprecian las características funcionales de los fumadores incluidos en el estudio, tras la realización de pletismografía corporal y la determinación de la capacidad de difusión de CO.

Tabla 9. Principales características funcionales de los fumadores

		Media	Desviación Típica
TLC	(l)	5,58	0,9
	(% pred)	101	16
FRC	(l)	3,26	0,44
	(% pred)	110	16
RV	(l)	1,87	0,62
	(% pred)	105	32
FRC / TLC	(%)	59,4	7,3
RV / TLC	(%)	33,2	8,5
TLCO	(mmol / min / kPa)	9,91	1,74
	(% pred)	109	13
TLCO / VA	(mmol / min / kPa / l)	1,63	0,22
	(% pred)	101	16

Abreviaturas: TLC:capacidad pulmonar total; l:litros; FRC:capacidad residual funcional; RV:volumen residual; TLC: capacidad pulmonar total; TLCO:factor de transferencia de monóxido de carbono;TLCO/VA:factor de transferencia de monóxido de carbono en función del volumen alveolar

2. Características del tabaquismo:

Los fumadores de este estudio consumían, como media, 26 ± 8 cigarrillos/día, y alcanzaban un índice de paquetes x año de $40,1 \pm 18,2$. El índice de Brinkman (Smoking index) fue de 803 ± 363 , lo que indica un nivel de tabaquismo grave. Teniendo en cuenta la puntuación obtenida en el test de Richmond, la motivación para dejar de fumar de los sujetos incluidos en el estudio fue moderada/alta, que es acorde con su procedencia de una consulta de deshabituación tabáquica. Con respecto a la dependencia del tabaquismo, sería grave según el cuestionario de Glover Nilson, mientras que la dependencia de la nicotina sería moderada/grave, en función de la puntuación obtenida en el test de Fagerström (Tabla 10).

Tabla 10: Principales características del hábito tabáquico del grupo de fumadores sanos incluidos en el estudio

	Media	Desviación Típica
Cigarrillos / día	26	8
Paquetes / año	40,1	18,2
Índice de Brinkman (smoking index) (cig / año)	803	363
Test de Richmond	9	1,1
Test Glover Nilson - psicológica	11,8	2,7
Test Glover Nilson – social	5,2	1,9
Test Glover Nilson – gestual	16,8	7,2
Cuestionario Glover Nilson	33,9	9,6
Test de Fagerström	6,7	1,9

Según la distribución del índice de Brinkman, 20 fumadores tenían una intensidad de tabaquismo baja/media, mientras que 41 tenían una intensidad de tabaquismo alta (con un smoking index de más de 650) (Figura 19).

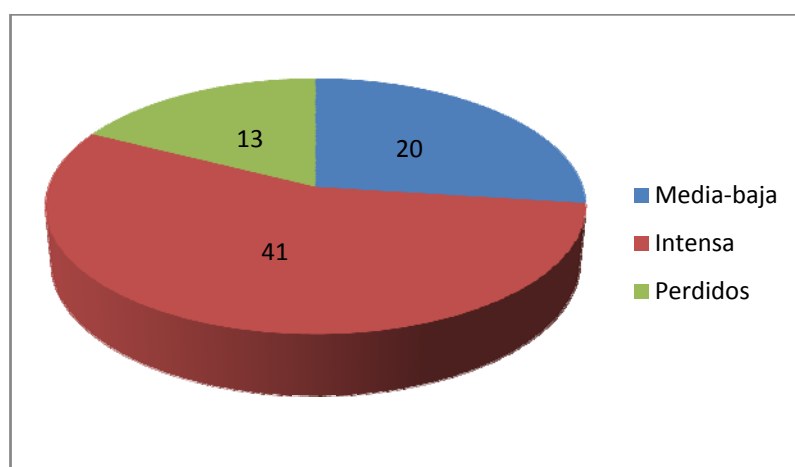


Figura 19. Clasificación según el índice de Brinkman de la intensidad de tabaquismo de los fumadores.

La motivación para dejar de fumar de 24 pacientes de 60 (hubo pérdida de datos de 14 fumadores) era alta –puntuación de la escala de Richmond de 10-, es decir, el 40% del total, con 35 pacientes con una motivación moderada (Richmond entre 7-9 puntos), el 58,3%, y sólo un paciente con baja motivación (Richmond 0-6) (Figura20).

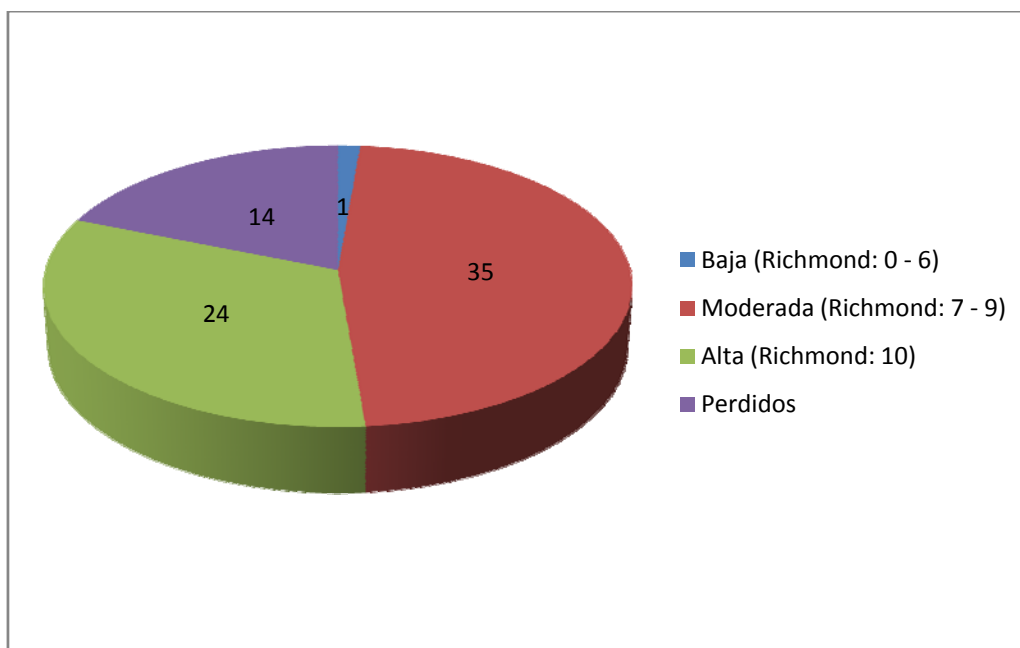


Figura 20. Clasificación de los fumadores del estudio según la motivación para dejar de fumar por la escala de Richmond.

La dependencia psicosocial-conductual de los fumadores fue diagnosticada utilizando el test de Glover-Nilson, que permitió identificar a 8 fumadores de 52 (15,4%) con dependencia moderada (Glover-Nilson 12-22), a 21 (40%) con dependencia grave (Glover-Nilson 23-33) y a 23 fumadores (el 44,2%) con dependencia muy grave (Figura 21). Estas cifras tan elevadas de pacientes con dependencia grave-muy grave se explican con la necesidad que muestran estos pacientes de acudir a una Consulta temática especializada en la deshabituación tabáquica, dado que por su grado de dependencia no serían capaces de dejar el hábito sin ayuda ni apoyo especializado.

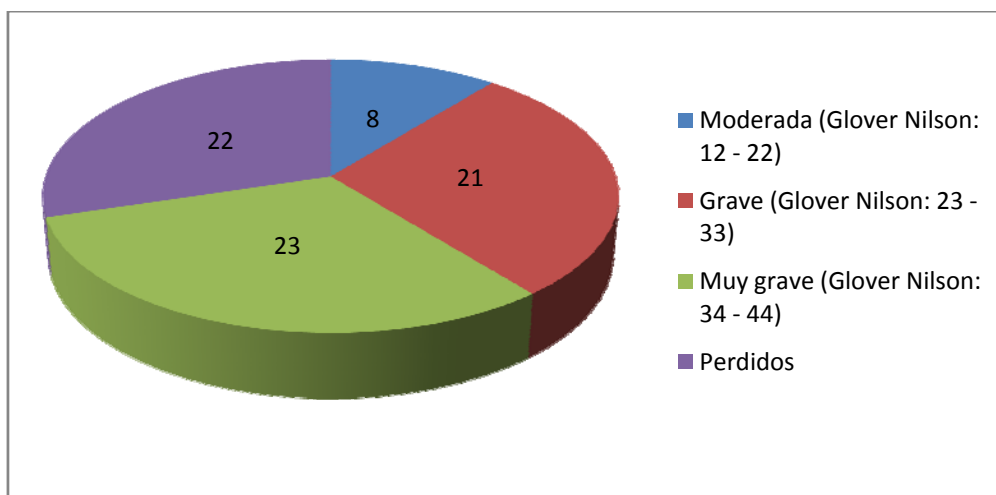


Figura 21. Distribución de la dependencia psicológico-conductual de los fumadores incluidos en el estudio

La dependencia física de los fumadores medidos por el test simplificado de Fagerström es grave (Fagerström 7 ó más) en la mayor parte de ellos (el 58,3% de los fumadores). Veinte sujetos (33,3%) tenían una dependencia nicotínica moderada (Fagerström 4-6), y sólo 5 (8,3%) una dependencia baja (Fagerström 0-3) (Figura 22).

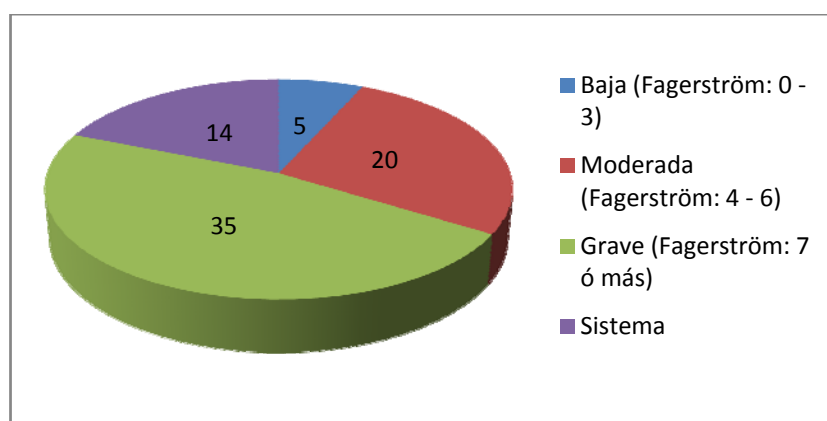


Figura 22. Clasificación de los fumadores por su dependencia nicotínica, según el test de Fagerström.

C) COMPARACIÓN DE LAS DENSIDADES DE ATENUACIÓN PULMONAR ENTRE FUMADORES Y NO FUMADORES:

1. Nivel umbral (-1024/-800) UH:

Utilizando el umbral de nivel de atenuación de (-1024/-800) UH, la densidad media pulmonar (DMP o mean lung density, MLD) en inspiración en los lóbulos superiores (LL.SS.) del grupo de fumadores (N=74) es de $-894,5 \pm 24,8$ y del grupo de no fumadores (N=16) de $-909,5 \pm 15,4$ ($p = 0,014$). La DMP en inspiración de los lóbulos inferiores (LL.II.) de los fumadores es de $-884,5 \pm 25,3$ y de los no fumadores de $-899,7 \pm 18,6$ ($p = 0,020$).

Por el contrario, no se detectaron diferencias en la DMP de los LL.SS: en espiración entre los fumadores ($-861,9 \pm 32$ UH) y de los no fumadores ($-861,2 \pm 18,5$ UH) ($p = 0,254$), con dos niveles de atenuación media próximos al punto de corte de -800 UH. La DMP en los LL.II. de los fumadores en espiración es $-859,6 \pm 30,6$ y la de los no fumadores, $-861,2 \pm 15$ ($p = 0,540$).

El cociente entre la DMP en espiración e inspiración de lóbulos superiores resultó similar en fumadores ($0,964 \pm 0,025$) y no fumadores ($0,955 \pm 0,015$) ($p = 0,137$). Por el contrario, en los fumadores se halló un cociente entre la DMP en espiración e inspiración de lóbulos inferiores mayor que en no fumadores ($0,972 \pm 0,021$ vs. $0,957 \pm 0,015$, $p = 0,005$), tal como se aprecia en la tabla 11.

Tabla 11. Comparación entre fumadores y no fumadores de las densidades medias pulmonares con umbral de atenuación (-1024/-800) UH

Umbral (-1.024 / -800)UH		Grupo	DMP	Desviación típica	p
Lóbulos Superiores	Inspiración	Fumador	-894,5	24,8	0,014
		No Fumador	-909,5	15,4	
Lóbulos Inferiores	Inspiración	Fumador	-884,5	25,3	0,020
		No Fumador	-899,7	18,6	
Lóbulos Superiores	Espiración	Fumador	-861,9	32,0	0,254
		No Fumador	-868,7	18,5	
Lóbulos Inferiores	Espiración	Fumador	-859,6	30,6	0,540
		No Fumador	-861,2	15,0	
Lóbulos Superiores	Espiración / Inspiración	Fumador	0,964	0,025	0,137
		No Fumador	0,955	0,015	
Lóbulos Inferiores	Espiración / Inspiración	Fumador	0,972	0,021	0,005
		No Fumador	0,957	0,015	

2. Nivel umbral (-950/-900) UH:

El nivel de DMP de LL.SS. en inspiración de los fumadores (N=59, se perdieron 15 pacientes fumadores con este umbral, o no se obtuvieron datos de un paciente) es de $-920,6 \pm 3,7$, y de los no fumadores (N=16) de $-923,1 \pm 2,6$ UH ($p=0,16$). La DMP de LL.II. en los fumadores en inspiración es de $-919,7 \pm 3,6$ y de los no fumadores de $-920,6 \pm 3,7$ UH ($p=0,313$).

La DMP de los LL.SS. en espiración de los fumadores (N=58) es de $-918,7 \pm 3,5$ y de los no fumadores de $-917,7 \pm 3$, ($p=0,264$).

La DMP de los LL.II. en espiración de los fumadores es $-919,6 \pm 3,6$ y de los no fumadores, $-918,2 \pm 2,7$ UH ($p = 0,112$). Los resultados se encuentran expresados en la figura 23.

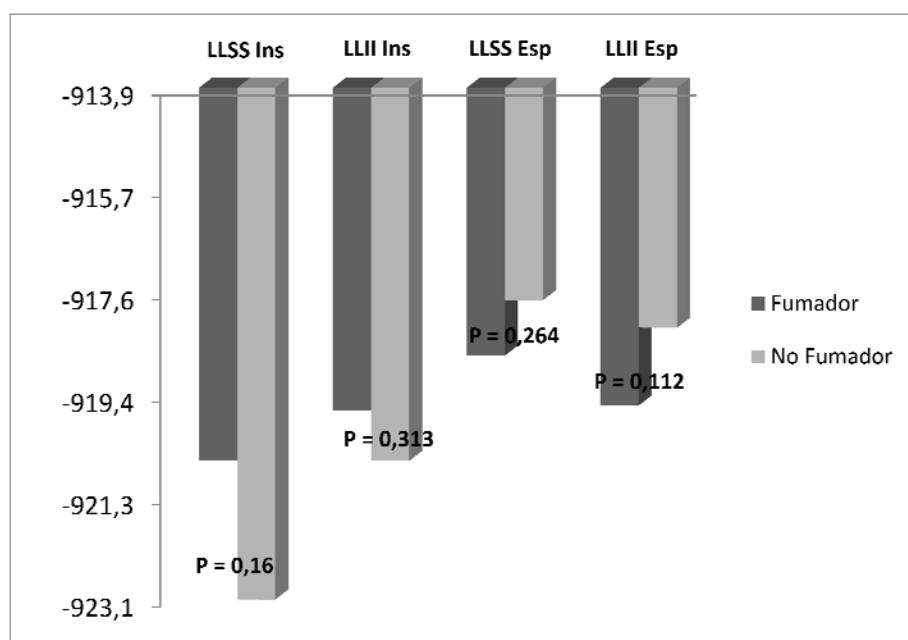


Figura 23. Comparación entre la DMP de los fumadores y los no fumadores empleando el umbral de atenuación (-950/-900) UH. No se observan diferencias significativas en LL.SS. ni LL.II., tanto en inspiración como en espiración

Como se aprecia en la figura 24, el cociente de la DMP en espiración - inspiración resultó diferente entre fumadores y no fumadores, tanto en lóbulos superiores como en inferiores. En ambos lóbulos, se detectó una mayor diferencia entre las densidades pulmonares en espiración/inspiración en los no fumadores.

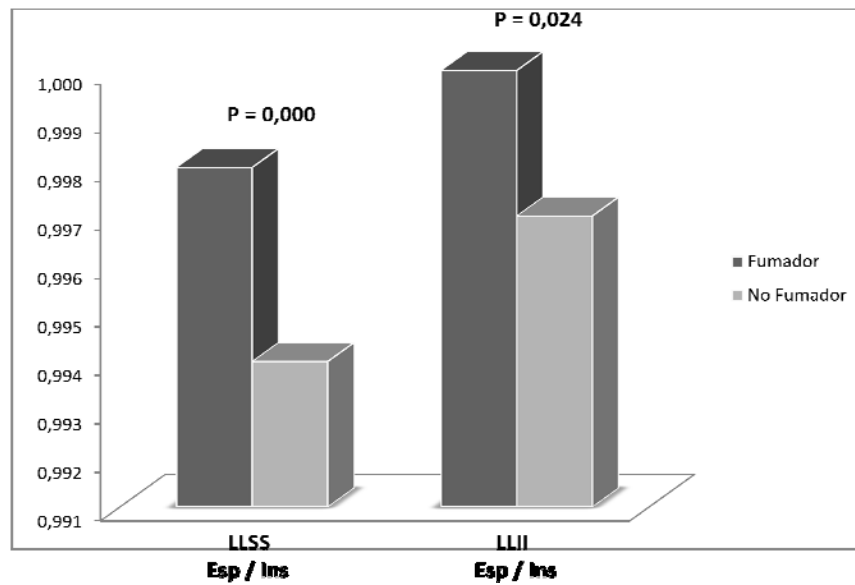


Figura 24. Comparación de los cocientes de la DMP en espiración e inspiración entre fumadores y no fumadores, para lóbulos superiores e inferiores

D) RELACIONES DE LAS DENSIDADES DE ATENUACIÓN DEL GRUPO DE FUMADORES:

1) Sexo, edad y características antropométricas:

Con un umbral de (-1024/-800) UH, la DMP de LL.SS. en inspiración mantiene una relación inversamente proporcional con la edad, así como la DMP de LL.II. en inspiración y de LL.SS. en espiración. Sin embargo, la DMP en LL.II. en espiración, el cociente de las DMP de inspiración/espiración tanto en LL.SS. como en LL.II., y el cociente de LL.SS./LL.II. en inspiración y en espiración no muestran relación con la edad. Tampoco ninguna medida muestra relación significativa con la talla, peso e IMC (Tabla 12).

Tabla 12. Coeficientes de correlación entre la densidad de atenuación pulmonar y las características antropométricas, para el umbral de (-1024/-800) UH

MLD (-1.024 / -800) (UH)			Edad (años)	Talla (cm)	Peso (Kg)	IMC (Kg/m ²)
Lóbulos Superiores	Inspiración	Correlación de Pearson	-0,298	0,020	-0,006	0,018
		Sig. (bilateral)	0,010	0,881	0,965	0,894
Lóbulos Inferiores	Inspiración	Correlación de Pearson	-0,318	-0,048	-0,055	-0,027
		Sig. (bilateral)	0,006	0,718	0,678	0,837
Lóbulos Superiores	Espiración	Correlación de Pearson	-0,262	-0,086	-0,118	-0,073
		Sig. (bilateral)	0,024	0,516	0,373	0,584
Lóbulos Inferiores	Espiración	Correlación de Pearson	-0,156	-0,047	-0,137	-0,126
		Sig. (bilateral)	0,184	0,723	0,301	0,341

Con el umbral de (-950/-900) UH, también se observa una relación inversamente proporcional con la edad con la DMP de LL.SS. en inspiración, siendo la única medida con una diferencia significativa apreciada con este umbral ($r = -0,311$ y $p = 0,017$). No se apreciaron diferencias significativas con la talla, peso e IMC (Tabla 13).

Tabla 13. Coeficientes de correlación entre la densidad de atenuación pulmonar y las características antropométricas, para el umbral de (-950/-900) UH

DMP [-950 / -900] (UH)			Edad (años)	Talla (cm)	Peso (Kg)	IMC (Kg/m ²)
Lóbulos Superiores	Inspiración	Correlación de Pearson	-0,311	-0,06	-0,234	-0,234
		Sig. (bilateral)	0,017	0,694	0,117	0,117
Lóbulos Inferiores	Inspiración	Correlación de Pearson	-0,198	-0,006	-0,073	-0,068
		Sig. (bilateral)	0,133	0,97	0,63	0,652
Lóbulos Superiores	Espiración	Correlación de Pearson	-0,161	-0,239	-0,336	-0,268
		Sig. (bilateral)	0,227	0,113	0,024	0,075
Lóbulos Inferiores	Espiración	Correlación de Pearson	0,123	-0,066	-0,043	-0,008
		Sig. (bilateral)	0,356	0,665	0,78	0,959

No se encontraron diferencias significativas entre el sexo y las DMP con estos niveles umbrales.

2) Características del tabaquismo

En este estudio, con el umbral de (-1024/-800) UH no se ha encontrado una relación entre la DMP en LL.SS. en inspiración con el nº de cigarrillos/día, paquetes/año ni con el índice de Brinkman (Tabla 14). Sí se ha visto una relación inversamente proporcional entre la DMP de LL.II. en inspiración con el nº de paquetes/año y con el índice de Brinkman., pero es más importante la relación inversamente proporcional entre la DMP de LL.SS. y de LL.II. en espiración, con las

tres cifras de cuantificación del consumo tabáquico tal y como se refleja en la tabla 14, También se observa una relación significativa entre el ratio de la DMP en espiración/inspiración en LL.SS. con las tres medidas, y en los LL.II. con el número de cigarrillos/días (Tabla 14).

No se aprecia relación significativa con la DMP del ratio LL.SS./LL.II. en inspiración ni en espiración, ni con ninguna medida de la DMP utilizando el rango de (-950/-900) UH.

Tabla 14. Coeficientes de correlación entre la densidad de atenuación pulmonar y la cantidad de consumo tabáquico, para el umbral de (-1024/-800) UH

MLD (-1.024 / -800) (UH)			Cigarrillos / día	Paquetes / año	Índice de Brinkman (smoking index) (cigarrillos / año)
Lóbulos Superiores	Inspiración	Correlación de Pearson	-0,070	-0,241	-0,241
		Sig. (bilateral)	0,597	0,064	0,064
Lóbulos Inferiores	Inspiración	Correlación de Pearson	-0,124	-0,277	-0,277
		Sig. (bilateral)	0,345	0,373	0,032
Lóbulos Superiores	Espiración	Correlación de Pearson	-0,272	0,003	0,003
		Sig. (bilateral)	0,035	0,516	0,516
Lóbulos Inferiores	Espiración	Correlación de Pearson	-0,334	-0,334	-0,334
		Sig. (bilateral)	0,009	0,007	0,007
Lóbulos Superiores	Espiración / Inspiración	Correlación de Pearson	0,336	0,288	0,288
		Sig. (bilateral)	0,009	0,026	0,026
Lóbulos Inferiores	Espiración / Inspiración	Correlación de Pearson	0,41	0,203	0,203
		Sig. (bilateral)	0,001	0,12	0,12

Este hallazgo se confirma con la comparación entre los pacientes fumadores con un Smoking Index mayor de 650 del Índice de Brinkman, que reflejaba una intensidad del tabaquismo alta (N=41), y los que tienen un Smoking Index menor (N=20) y sus respectivas DMP de los LL.II. en inspiración, pero sobretodo con la DMP de los LL.SS. y LL.II. en espiración, así como entre el ratio de las DMP en espiración/inspiración de LL.SS. (Figura 25). Sin embargo, no se aprecian diferencias entre estos grupos de fumadores con el ratio de las DMP en espiración/inspiración de LL.II., ni con las DMP del ratio de LL.SS./LL.II. tanto en inspiración como en espiración.

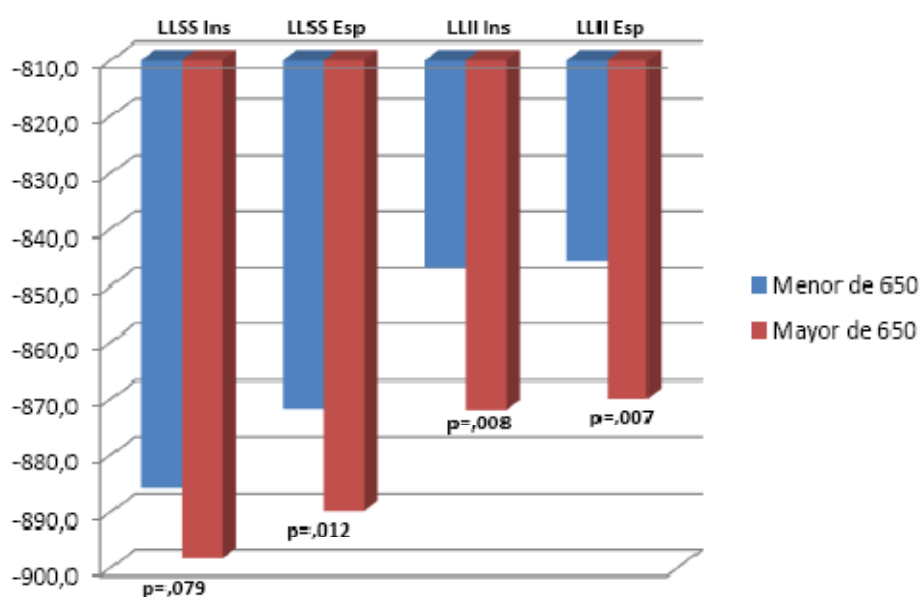


Figura 25. Comparación de las densidades de atenuación pulmonar de los fumadores en función de su índice de Brinkman

No se ha encontrado una relación entre las distintas DMP con ambos umbrales de atenuación pulmonar y la motivación de dejar de fumar medido por el test de Richmond; tampoco existe una asociación con la dependencia psicológica-conductual medido con el test de Glover-Nilson ni con la dependencia nicotínica medida por el test de Fagerström (Tablas 15 y 16).

Tabla 15. Coeficientes de correlación entre la densidad de atenuación pulmonar y las características de tabaquismo, para el umbral de (-1024/-800) UH

DMP (-1.024 / -800) (UH)			Test de Richmond	Cuestionario Glover Nilson	Test de Fagerström
Lóbulos Superiores	Inspiración	Correlación de Pearson	-0,244	0,180	-0,027
		Sig. (bilateral)	0,060	0,169	0,838
Lóbulos Inferiores	Inspiración	Correlación de Pearson	-0,253	0,124	-0,051
		Sig. (bilateral)	0,051	0,345	0,696
Lóbulos Superiores	Espiración	Correlación de Pearson	-0,042	0,184	-0,123
		Sig. (bilateral)	0,749	0,160	0,351
Lóbulos Inferiores	Espiración	Correlación de Pearson	-0,136	0,089	-0,210
		Sig. (bilateral)	0,302	0,498	0,107
Lóbulos Superiores	Espiración / Inspiración	Correlación de Pearson	-0,221	-0,068	0,156
		Sig. (bilateral)	0,090	0,604	0,234
Lóbulos Inferiores	Espiración / Inspiración	Correlación de Pearson	-0,128	0,025	0,293
		Sig. (bilateral)	0,330	0,850	0,023

Tabla 16. Coeficientes de correlación entre la densidad de atenuación pulmonar y las características del tabaquismo para el umbral de (-950/-900) UH

DMP (-950 / -900) (UH)			Test de Richmond	Cuestionario Glover Nilson	Test de Fagerström
Lóbulos Superiores	Inspiración	Correlación de Pearson	-0,232	0,217	0,049
		Sig. (bilateral)	0,120	0,147	0,744
Lóbulos Inferiores	Inspiración	Correlación de Pearson	-0,142	0,128	0,023
		Sig. (bilateral)	0,347	0,398	0,880
Lóbulos Superiores	Espiración	Correlación de Pearson	-0,134	0,247	0,060
		Sig. (bilateral)	0,381	0,102	0,698
Lóbulos Inferiores	Espiración	Correlación de Pearson	-0,036	0,110	-0,060
		Sig. (bilateral)	0,816	0,472	0,695
Lóbulos Superiores	Espiración / Inspiración	Correlación de Pearson	-0,197	-0,142	0,071
		Sig. (bilateral)	0,195	0,351	0,642
Lóbulos Inferiores	Espiración / Inspiración	Correlación de Pearson	-0,085	-0,020	0,083
		Sig. (bilateral)	0,578	0,894	0,588

3) Parámetros funcionales:

En las tablas 17 y 18, se presenta el análisis de correlación entre las densidades de atenuación del parénquima pulmonar, para los dos umbrales de lectura establecidos, y las variables espirométricas en los fumadores sanos.

Para el rango (-1024/-800) UH, el cociente de la densidad de atenuación de lóbulos superiores y lóbulos inferiores en inspiración alcanza una relación inversamente proporcional con el cociente FEV_1/FVC (Figura 26) y con el flujo espiratorio forzado al 50% de la capacidad vital forzada (Figura 27). El cociente de la densidad de atenuación de lóbulos superiores e inferiores en inspiración obtenido en el rango (-950/-900) UH, también mantiene una relación inversamente proporcional con el cociente FEV_1/FVC (Figura 28) y con el FEV_1 (Figura 29), mientras que el mismo cociente en espiración se relaciona con el porcentaje del predicho del FEV_1 (Figura 30).

Tabla 17. Coeficientes de correlación entre las densidades pulmonares medias, rango (-1024/-800) UH y los parámetros espirométricos

	FVC	FVC	FEV ₁	FEV ₁	FEV ₁ /FV	PEF	PEF	FEF _{50%}	FEF _{50%}	FEF _{25-75%}	FEF _{25-75%}
	(l)	(% pred)	(l)	(% pred)	C	(l/s)	(% pred)	(l/s)	(% pred)	(l/s)	(% pred)
DPM LLSS insp [-1024, -800] (UH)	0,053	0,006	0,114	0,039	0,127	0,164	0,173	0,029	-0,021	0,000	-0,068
DPM LLII insp [-1024, -800] (UH)	0,014	-0,009	0,016	-0,047	-0,021	0,109	0,135	-0,117	-0,154	-0,099	-0,163
DPM LLSS esp [-1024, -800] (UH)	0,099	0,116	0,100	0,100	0,104	0,135	0,129	0,072	0,044	0,052	-0,004
DPM LLII esp [-1024, -800] (UH)	0,068	0,061	0,086	0,071	0,050	0,139	0,106	-0,067	-0,097	-0,052	-0,098
DPM esp/insp. LLSS [-1024, -800] (UH)	-0,081	-0,136	-0,112	-0,183	-0,124	-0,017	0,000	-0,068	-0,083	-0,073	-0,066
DPM esp/insp. LLII [-1024, -800] (UH)	-0,089	-0,104	-0,115	-0,170	-0,107	-0,086	0,000	-0,048	-0,048	-0,047	-0,056
DPM LLSS/LLII insp. [-1024, -800] (UH)	-0,065	-0,027	-0,168	-0,154	-0,259 *	-0,081	-0,050	-0,265 *	-0,249	-0,185	-0,185
DPM LLSS/LLII esp. [-1024, -800] (UH)	-0,052	-0,099	-0,138	-0,156	-0,230	0,010	-0,036	-0,228	-0,233	-0,172	-0,154

*p<0,05.

Tabla 18. Coeficientes de correlación entre las densidades pulmonares medias, rango (-950/-900) UH y los parámetros espirométricos

	FVC	FVC	FEV ₁	FEV ₁	FEV ₁ /FV	PEF	PEF	FEF _{50%}	FEF _{50%}	FEF _{25-75%}	FEF _{25-75%}
	(l)	(% pred)	(l)	(% pred)	C	(l/s)	(% pred)	(l/s)	(% pred)	(l/s)	(% pred)
DPM LLSS insp [-950, -900] (UH)	0,044	0,072	0,094	0,063	0,114	0,005	0,036	-0,083	-0,108	-0,052	-0,105
DPM LLII insp [-950, -900] (UH)	-0,032	0,033	-0,062	-0,048	-0,070	-0,118	-0,070	-0,195	-0,195	-0,170	-0,193
DPM LLSS esp [-950, -900] (UH)	-0,059	0,087	0,014	0,110	0,150	-0,035	0,005	-0,059	-0,044	-0,085	-0,101
DPM LLII esp [-950, -900] (UH)	-0,221	-0,211	-0,264	-0,260	-0,176	-0,136	-0,139	-0,262	-0,255	-0,248	-0,263
DPM esp/insp. LLSS [-950, -900] (UH)	0,013	-0,069	-0,004	-0,094	-0,052	-0,031	-0,019	-0,086	-0,108	-0,041	-0,053
DPM esp/insp. LLII [-950, -900] (UH)	0,089	0,175	0,095	0,141	0,065	-0,045	0,014	-0,006	0,003	-0,006	0,002
DPM LLSS/LLII insp. [-950, -900] (UH)	-0,154	-0,095	-0,313 *	-0,222	-0,370 **	-0,236	-0,210	-0,204	-0,152	-0,219	-0,156
DPM LLSS/LLII esp. [-950, -900] (UH)	-0,117	-0,253	-0,223	-0,315 *	-0,289	-0,074	-0,116	-0,149	-0,159	-0,113	-0,109

*p<0,05; **p<0,01.

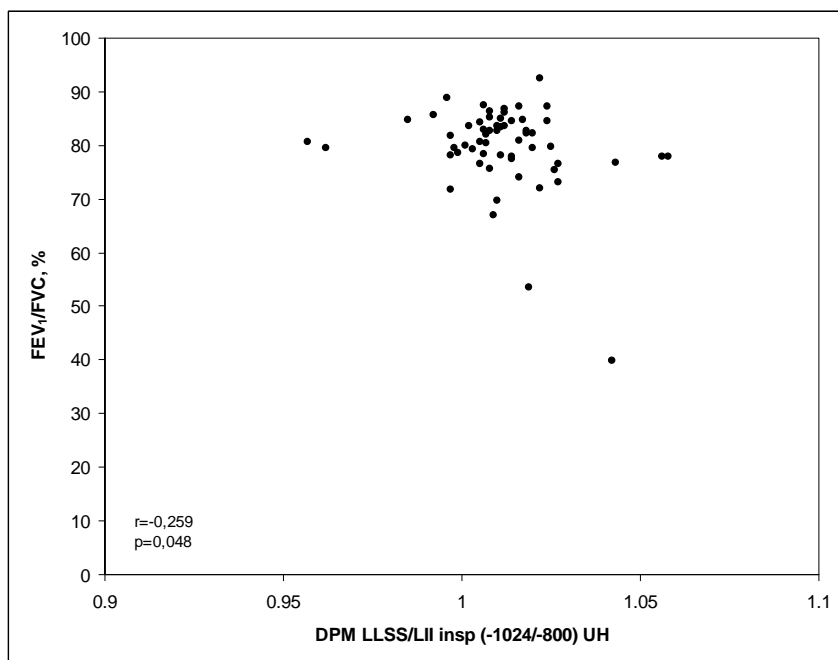


Figura 26. Relación entre el cociente de la densidad de atenuación entre lóbulos superiores e inferiores en inspiración y el cociente FEV_1/FVC en fumadores

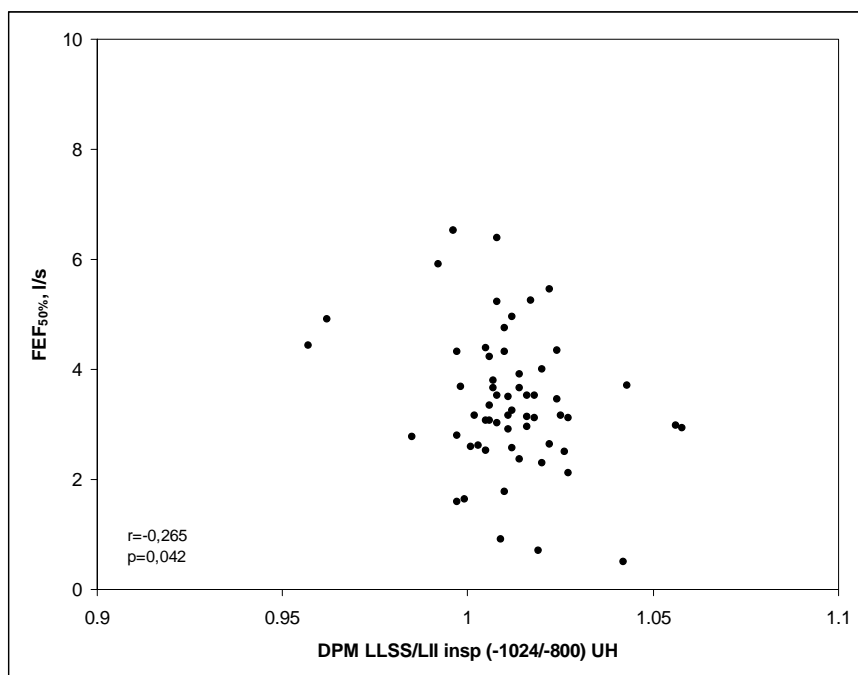


Figura 27. Relación entre el cociente de la densidad de atenuación entre lóbulos superiores e inferiores en inspiración y el flujo espiratorio forzado al 50% de la capacidad vital ($FEF_{50\%}$) en fumadores

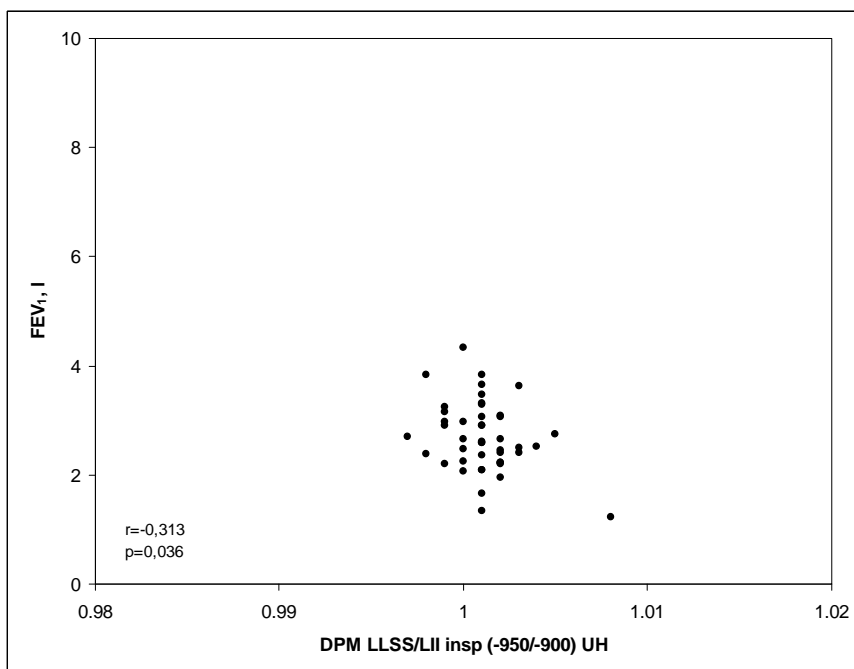


Figura 28. Relación entre el cociente de la densidad de atenuación entre lóbulos superiores e inferiores en inspiración y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), en fumadores

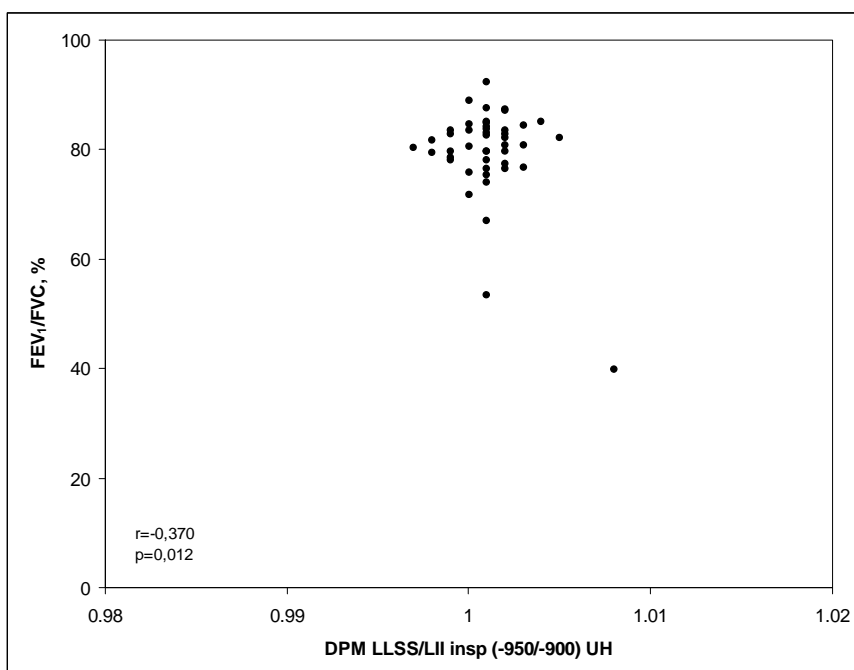


Figura 29. Relación entre el cociente de la densidad de atenuación entre lóbulos superiores e inferiores en inspiración y el cociente FEV₁/FVC en fumadores

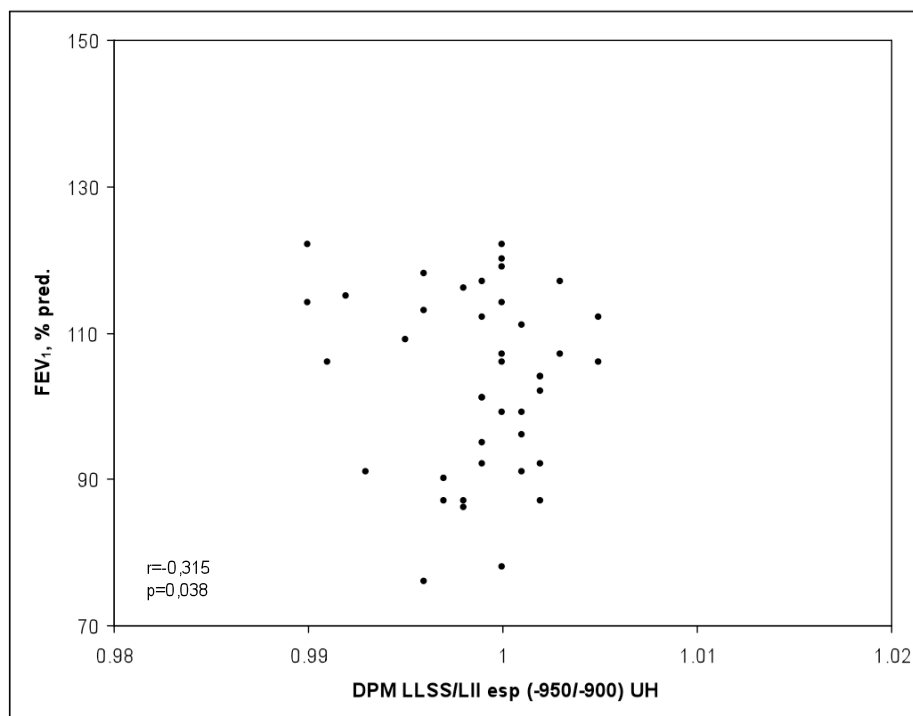


Figura 30. Relación entre el cociente de la densidad de atenuación entre lóbulos superiores e inferiores en espiración y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), en fumadores

Con respecto a los volúmenes pulmonares estáticos y a la capacidad de difusión de monóxido de carbono, en las tablas 19 y 20, se presentan sus coeficientes de correlación con las densidades pulmonares, para los dos umbrales de lectura aplicados.

Con el umbral de (-1024/-800) UH, la densidad pulmonar de lóbulos inferiores en inspiración se relaciona de forma directamente proporcional con el volumen residual (Figuras 31 y 32), al igual que el cociente entre la densidad de lóbulos superiores e inferiores en inspiración (Figuras 33 y 34). A su vez, se identificó la existencia de relaciones significativas de la capacidad pulmonar total con la densidad pulmonar de los lóbulos inferiores en espiración (Figura 35) y con el cociente entre la densidad de atenuación de lóbulos superiores e inferiores en inspiración (Figura 36). Además, el

cociente entre la densidad de atenuación en espiración e inspiración de lóbulos inferiores mantiene una relación inversamente proporcional con la capacidad de difusión de CO (Figura 37).

Por el contrario, para el umbral de (-950/-900) UH, únicamente se apreció una relación entre el cociente entre la densidad de atenuación en espiración/inspiración de lóbulos superiores y el cociente entre la capacidad residual funcional y la capacidad pulmonar total (Figura 38).

Tabla 19. Coeficientes de correlación entre las densidades pulmonares medias, rango (-1024/-800) UH con los volúmenes pulmonares estáticos y la capacidad de difusión

	TLC	TLC	FRC	FRC	RV	RV	FRC/TLC	RV/TLC	TLCO	TLCO	TLCO/VA	TLCO/VA
	(l)	(% pred)	(l)	(% pred)	(l)	(% pred)	C (%)	(%)	(mmol/min)	(% pred)	(mmol/min)	(% pred)
									(mlPa)		(mlPa)	
DPM LLSS insp [-1024, -800] (UH)	0,177	0,112	-0,084	-0,120	0,285	0,278	-0,366	0,219	-0,196	-0,373	-0,100	-0,115
DPM LLII insp [-1024, -800] (UH)	0,412	0,310	0,152	0,077	0,484 *	0,474 *	-0,335	0,328	-0,020	-0,119	-0,125	-0,148
DPM LLSS esp [-1024, -800] (UH)	0,362	0,040	0,084	-0,143	0,228	0,109	-0,344	-0,012	0,141	-0,048	0,072	0,122
DPM LLII esp [-1024, -800] (UH)	0,575 *	0,182	0,328	0,008	0,423	0,287	-0,405	0,111	0,286	0,141	0,036	0,137
DPM esp/insp. LLSS [-1024, -800] (UH)	-0,406	0,034	-0,231	0,097	-0,101	0,079	0,189	0,212	-0,419	-0,362	-0,208	-0,304
DPM esp/insp. LLII [-1024, -800] (UH)	-0,434	0,102	-0,383	0,086	-0,084	0,139	0,253	0,239	-0,530 *	-0,424	-0,240	-0,451
DPM LLSS/LLII insp. [-1024, -800] (UH)	0,558 *	0,442	0,478	0,368	0,531 *	0,517 *	-0,102	0,313	0,279	0,359	-0,090	-0,107
DPM LLSS/LLII esp. [-1024, -800] (UH)	0,326	0,224	0,386	0,247	0,301	0,279	-0,085	0,185	0,224	0,303	-0,052	0,022

* p<0,05; ** p<0,01

Tabla 20. Coeficientes de correlación entre las densidades pulmonares medias, rango (-950/-900) UH con los volúmenes pulmonares estáticos y la capacidad de difusión

	TLC	TLC	FRC	FRC	RV	RV	FRC/TL	RV/TLC	TLCO	TLCO	TLCOVA	TLCOVA
	(l)	(% pred)	(l)	(% pred)	(l)	(% pred)	C (%)	(%)	mmol/mi	(% pred)	mmol/mi	(% pred)
									n/kPa		n/kPa	
DPM LLSS insp [-950, -900] (UH)	0,238	0,264	0,118	0,198	0,116	0,166	-0,561	0,028	-0,247	-0,387	-0,044	-0,305
DPM LLII insp [-950, -900] (UH)	0,515	0,507	0,166	0,267	0,487	0,497	-0,661	0,335	0,077	0,161	0,165	-0,040
DPM LLSS esp [-950, -900] (UH)	-0,344	-0,266	0,150	0,070	-0,528	-0,551	0,409	-0,324	-0,298	-0,011	0,051	0,082
DPM LLII esp [-950, -900] (UH)	0,042	-0,080	-0,133	-0,312	-0,029	-0,115	-0,097	-0,132	-0,361	-0,532	-0,543	-0,333
DPM exp/insp. LLSS [-950, -900] (UH)	0,429	0,401	-0,018	0,097	0,479	0,534	-0,720 *	0,400	-0,002	-0,279	-0,062	-0,295
DPM exp/insp. LLII [-950, -900] (UH)	0,305	0,368	0,184	0,350	0,327	0,382	-0,366	0,288	0,254	0,403	0,412	0,167
DPM LLSS&LLII insp. [-950, -900] (UH)	0,353	0,312	0,079	0,116	0,459	0,414	-0,160	0,377	0,350	0,504	0,236	0,276
DPM LLSS&LLII esp. [-950, -900] (UH)	0,274	0,134	-0,199	-0,272	0,354	0,310	-0,355	0,278	-0,091	-0,386	-0,432	-0,295

* p<0,05; ** p<0,01

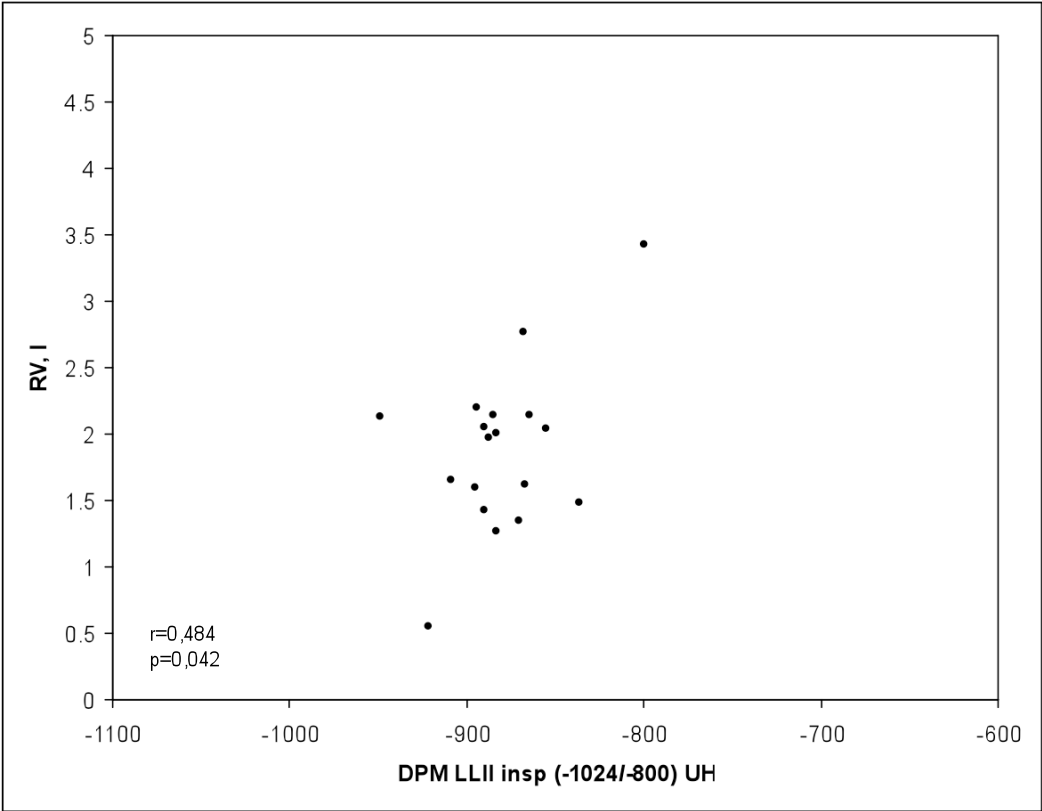


Figura 31. Relación entre la densidad de atenuación en lóbulos inferiores en inspiración y el volumen residual (RV), en fumadores

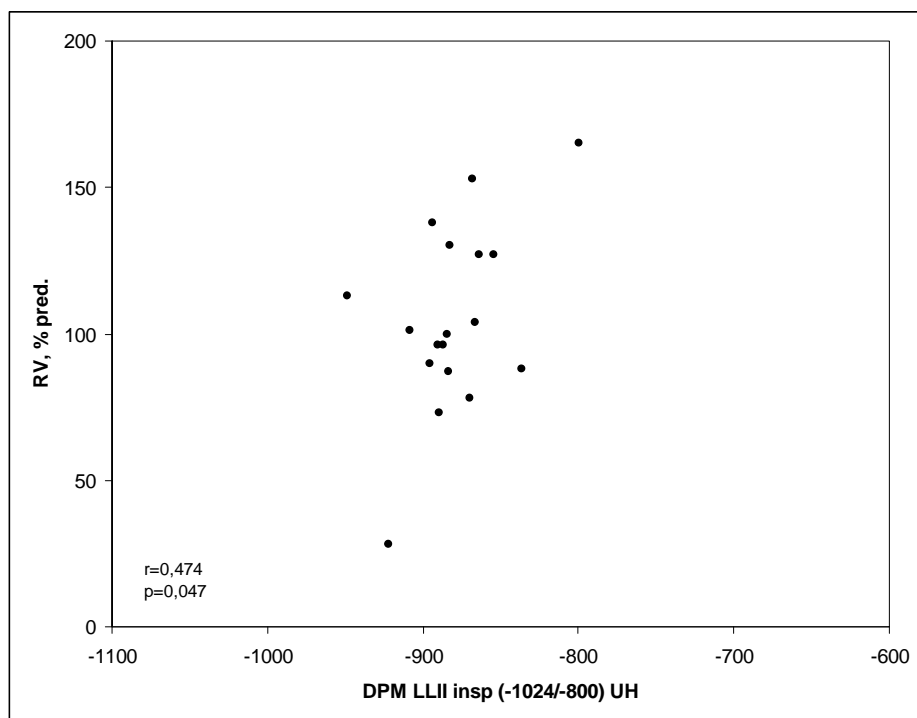


Figura 32. Relación entre la densidad de atenuación en lóbulos inferiores en inspiración y el volumen residual predicho (RV %), en fumadores

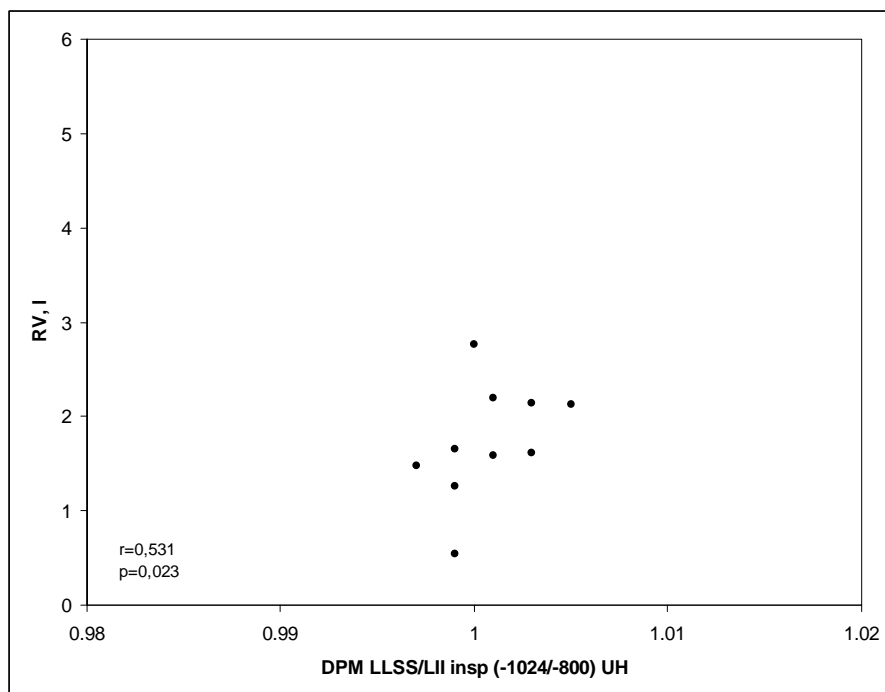


Figura 33. Relación entre el cociente de la densidad de atenuación entre lóbulos superiores e inferiores en inspiración y el volumen residual (RV), en fumadores

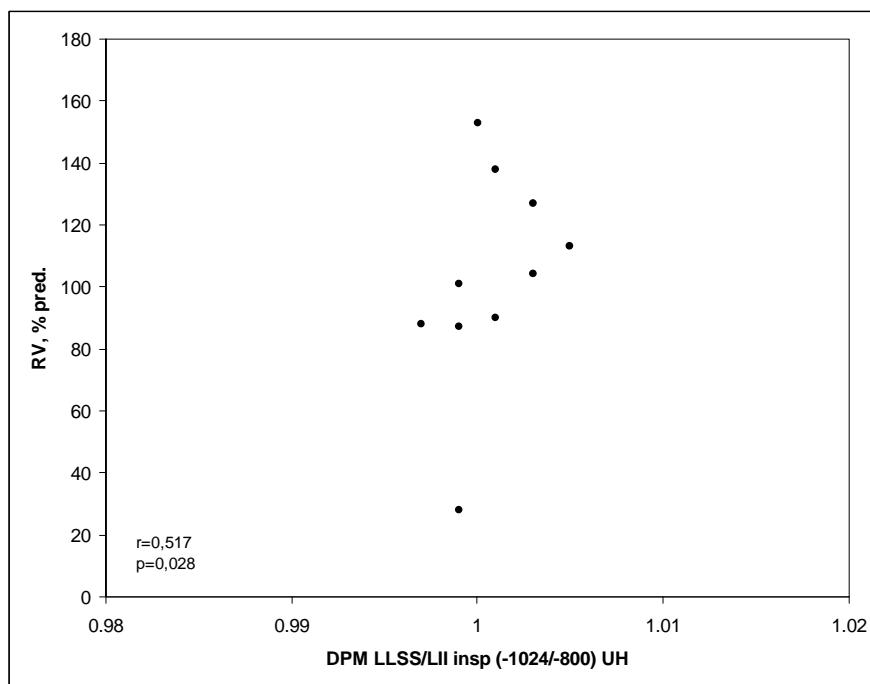


Figura 34. Relación entre el cociente de la densidad de atenuación entre lóbulos superiores e inferiores en inspiración y el volumen residual predicho(RV %), en fumadores

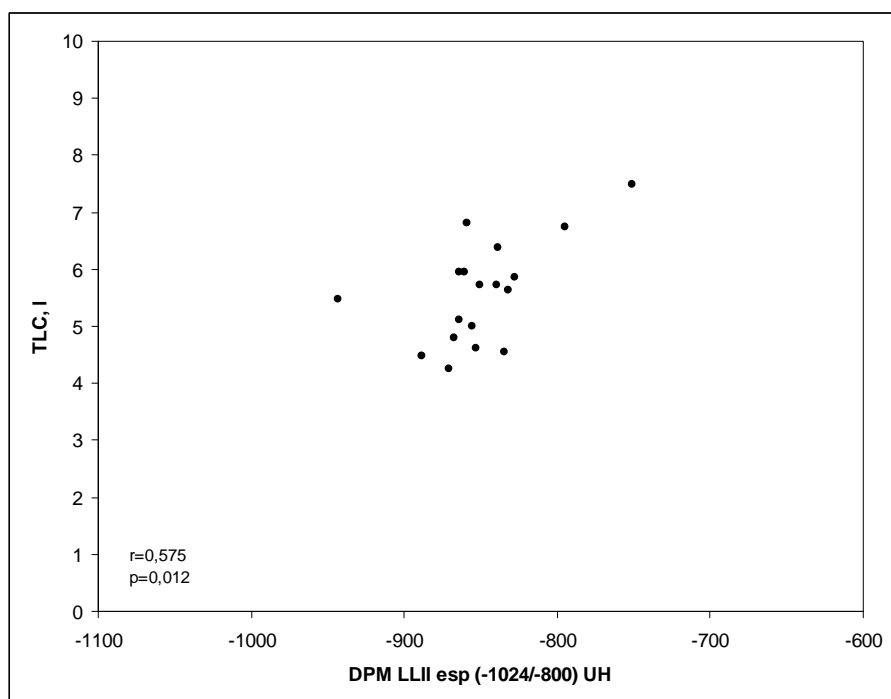


Figura 35. Relación entre la densidad de atenuación en lóbulos inferiores en espiración y la capacidad pulmonar total (TLC), en fumadores

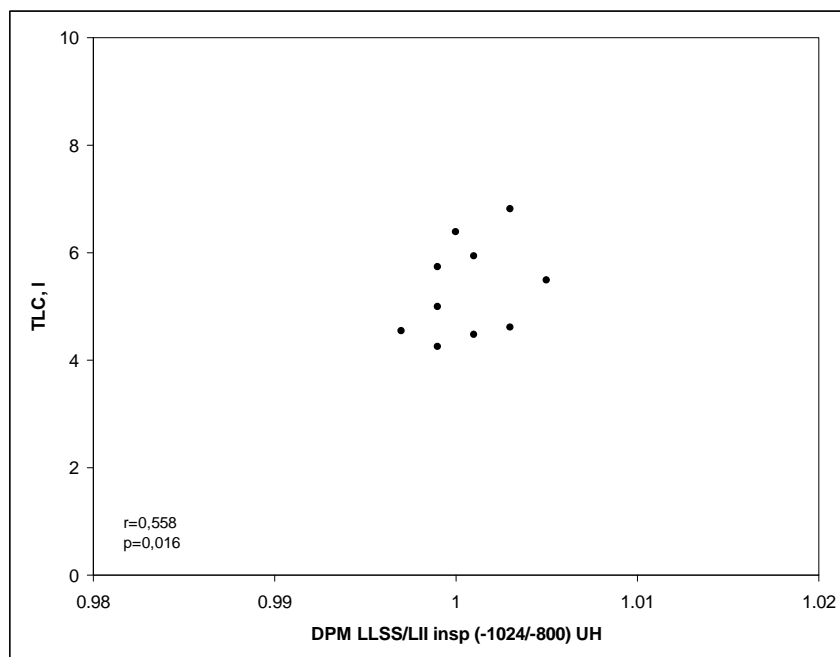


Figura 36. Relación entre el cociente de la densidad de atenuación entre lóbulos superiores e inferiores en inspiración y la capacidad pulmonar total (TLC), en fumadores

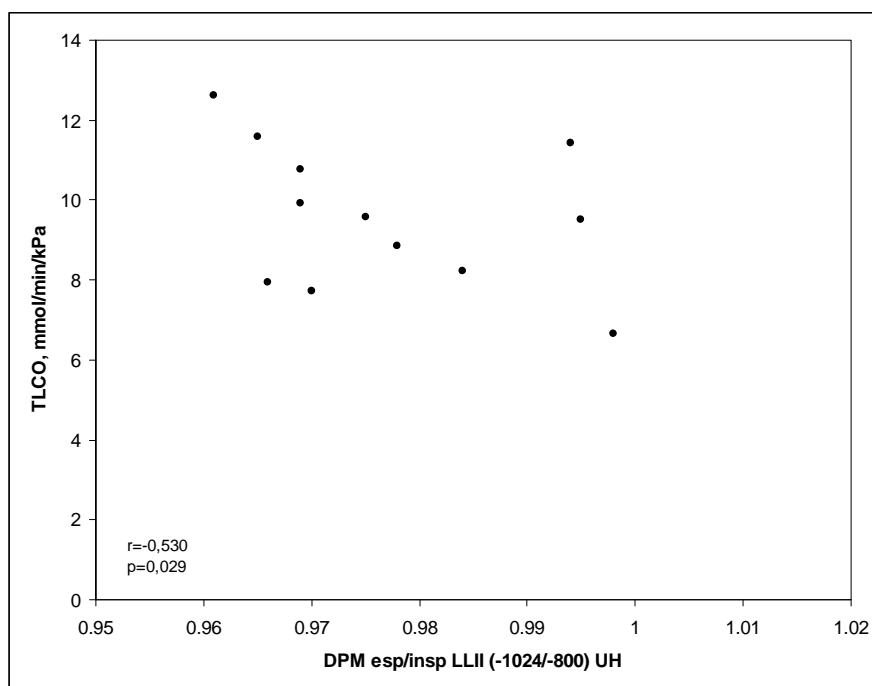


Figura 37. Relación entre el cociente de la densidad de atenuación en lóbulos inferiores entre espiración e inspiración y la capacidad de difusión de CO (TLCO), en fumadores

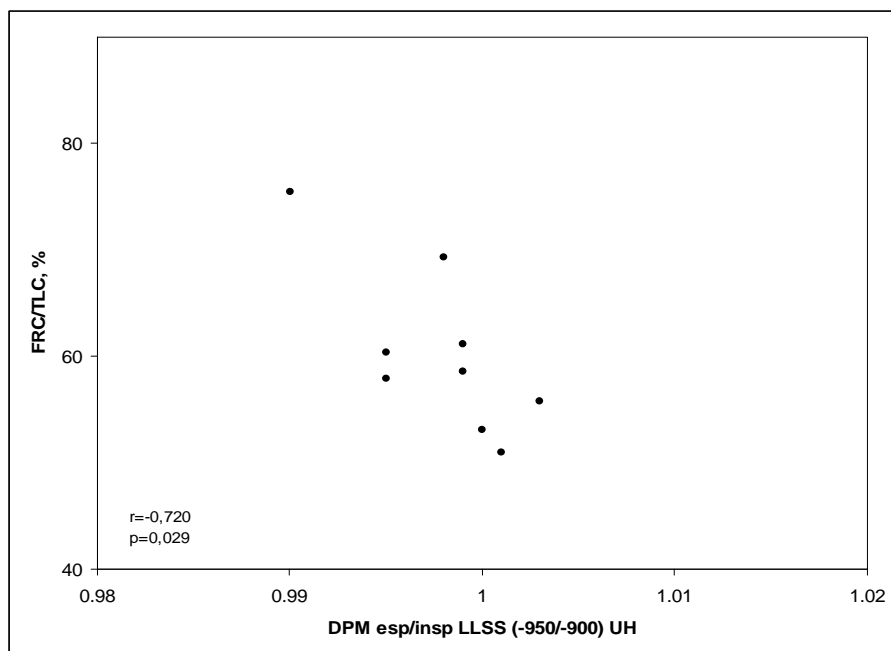


Figura 38. Relación entre el cociente de la densidad de atenuación en lóbulos superiores entre espiración e inspiración y el cociente capacidad residual funcional/capacidad pulmonar total (FRC/TLC), en fumadores, con el nivel umbral de (-950/-900)UH

E) RELACIÓN DE LAS DENSIDADES DE ATENUACIÓN Y EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN LOS FUMADORES QUE CONTINÚAN FUMANDO

1. Deterioro anual de las variables espirométricas:

Del total de 74 fumadores incluidos en el estudio, 30 sujetos siguieron fumando después de ser atendidos en consultas de deshabituación tabáquica. En este subgrupo de fumadores activos, se repitió la espirometría después de un periodo de seguimiento de 3 ± 1 (1-7) años. De forma global, se evidenció un deterioro de la FVC de 98 ± 64 (12-255) ml/año y del FEV₁ de 92 ± 62 (16-279) ml/año.

2. Correlación de las densidades pulmonares con el deterioro funcional:

En la tabla 21, se recogen los resultados del análisis de correlación entre las densidades pulmonares y el deterioro anual de la función pulmonar en fumadores activos. Con el umbral de (-1024/-800) UH, se aprecia una importante relación entre todas las medidas en espiración y el deterioro de la FVC (Figuras 39 y 40) y con el deterioro del FEV₁ (Figuras 41 y 42). También se aprecia una relación estrecha entre los cocientes espiración/inspiración de ambos lóbulos y el deterioro de la FVC o del FEV₁ (Figuras 43-46). Además, el deterioro funcional también alcanza una relación directamente proporcional con el cociente entre las densidades de los lóbulos superiores e inferiores en espiración (Figuras 47 y 48).

Tabla 21. Análisis de relación entre las densidades pulmonares medias y el deterioro anual de la función pulmonar en los fumadores activos

	Deterioro FVC (ml/año)		Deterioro FEV ₁ (ml/año)	
	r	p	r	p
DPM LLSS insp [-1024, -800] (UH)	-0,341	0,065	-0,260	0,166
DPM LLII insp [-1024, -800] (UH)	-0,318	0,087	-0,263	0,160
DPM LLSS esp [-1024, -800] (UH)	-0,700	0,000	-0,677	0,000
DPM LLII esp [-1024, -800] (UH)	-0,509	0,004	-0,471	0,009
DPM esp/insp. LLSS [-1024, -800] (UH)	0,645	0,000	0,692	0,000
DPM esp/insp. LLII [-1024, -800] (UH)	0,440	0,015	0,444	0,014
DPM LLSS/LLII insp. [-1024, -800] (UH)	0,058	0,761	0,010	0,959
DPM LLSS/LLII esp. [-1024, -800] (UH)	0,415	0,023	0,438	0,015
DPM LLSS insp [-950, -900] (UH)	-0,553	0,011	-0,460	0,041
DPM LLII insp [-950, -900] (UH)	-0,294	0,208	-0,211	0,372
DPM LLSS esp [-950, -900] (UH)	-0,684	0,001	-0,632	0,004
DPM LLII esp [-950, -900] (UH)	0,099	0,688	0,012	0,960
DPM esp/insp. LLSS [-950, -900] (UH)	0,160	0,512	0,150	0,539
DPM esp/insp. LLII [-950, -900] (UH)	-0,320	0,182	-0,205	0,401
DPM LLSS/LLII insp. [-950, -900] (UH)	0,462	0,040	0,419	0,066
DPM LLSS/LLII esp. [-950, -900] (UH)	0,614	0,005	0,517	0,023

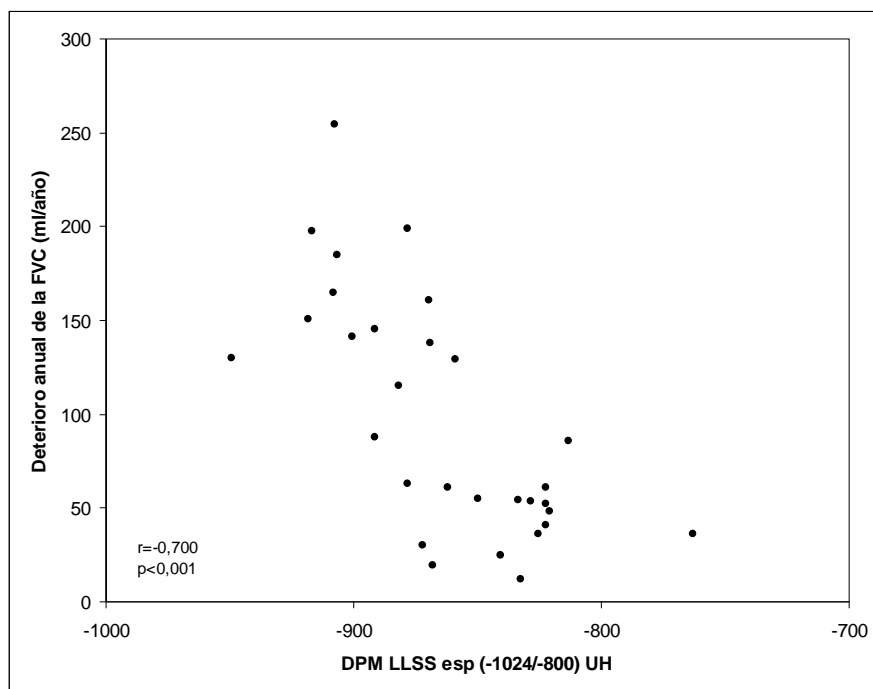


Figura 39. Relación entre la densidad media de los lóbulos superiores en espiración y el deterioro anual de la capacidad vital forzada

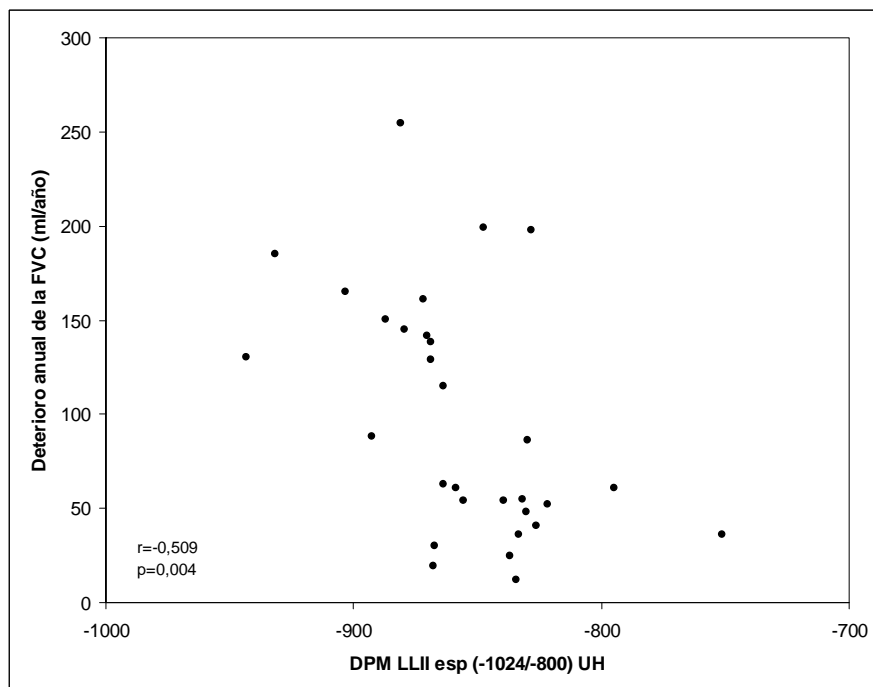


Figura 40. Relación entre la densidad media de los lóbulos inferiores en espiración y el deterioro anual de la capacidad vital forzada

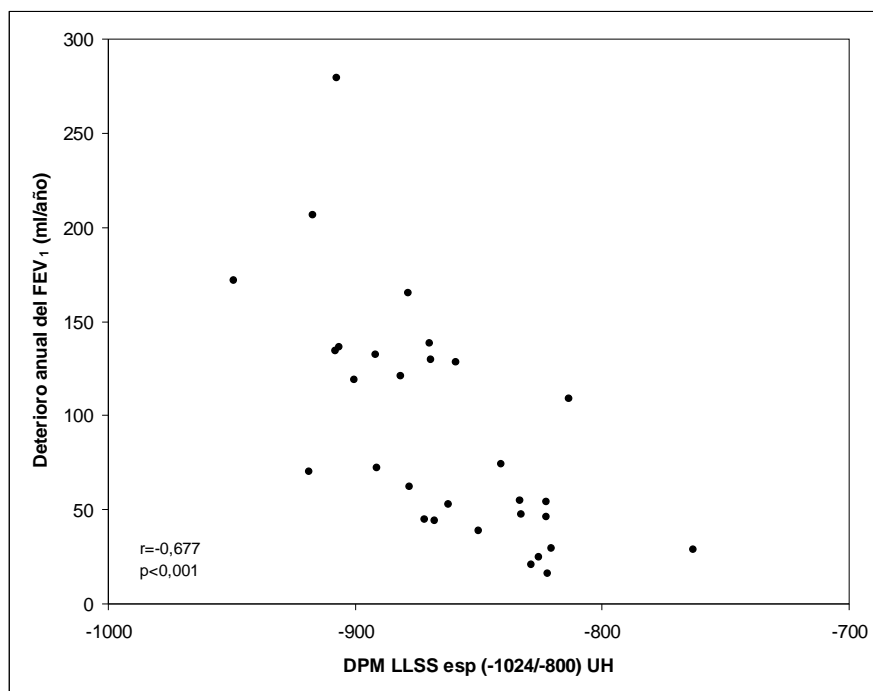


Figura 41. Relación entre la densidad media de los lóbulos superiores en espiración y el deterioro anual del volumen espiratorio forzado en el primer segundo

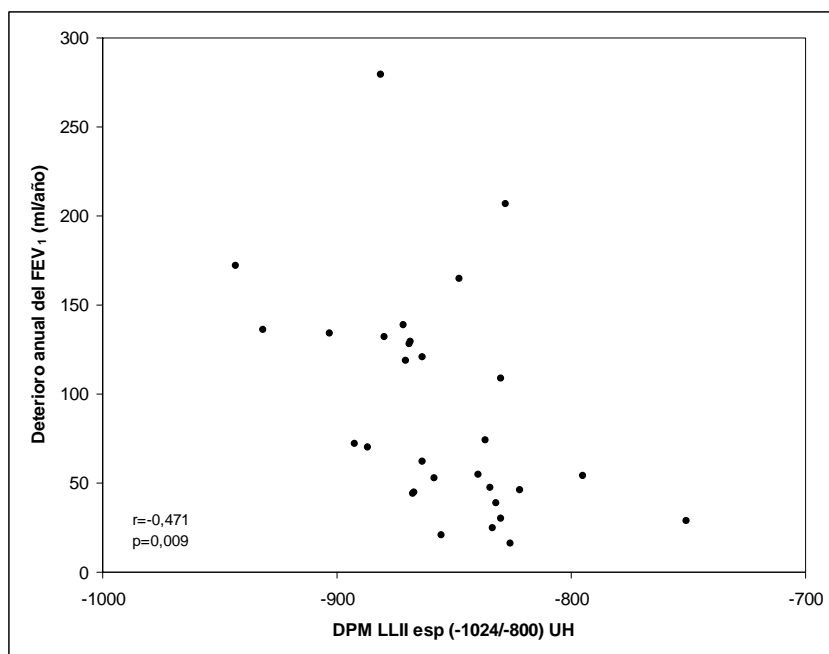


Figura 42. Relación entre la densidad media de los lóbulos superiores en inspiración y el deterioro anual del volumen espiratorio forzado en el primer segundo

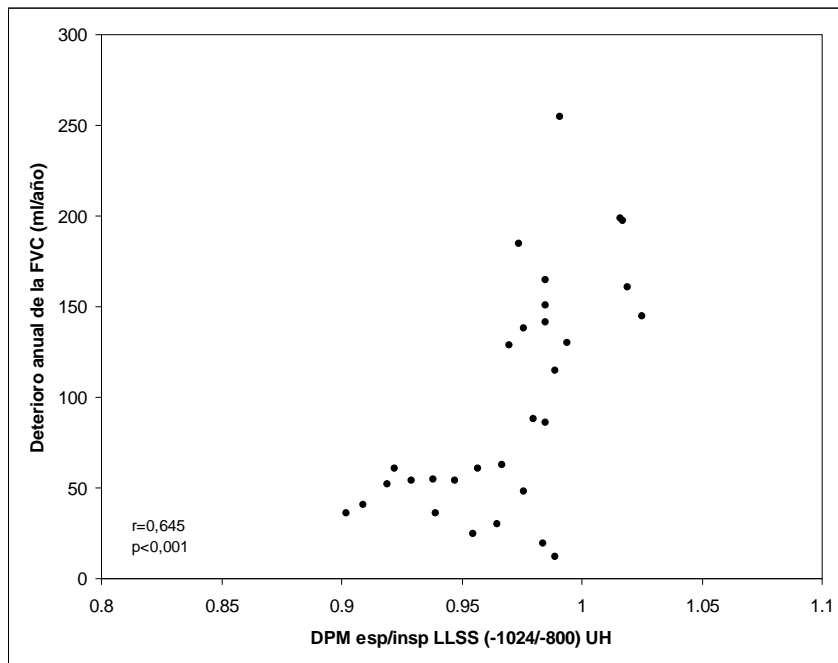


Figura 43. Relación del cociente entre la densidad espiratoria e inspiratoria de los lóbulos superiores y el deterioro anual de la capacidad vital forzada

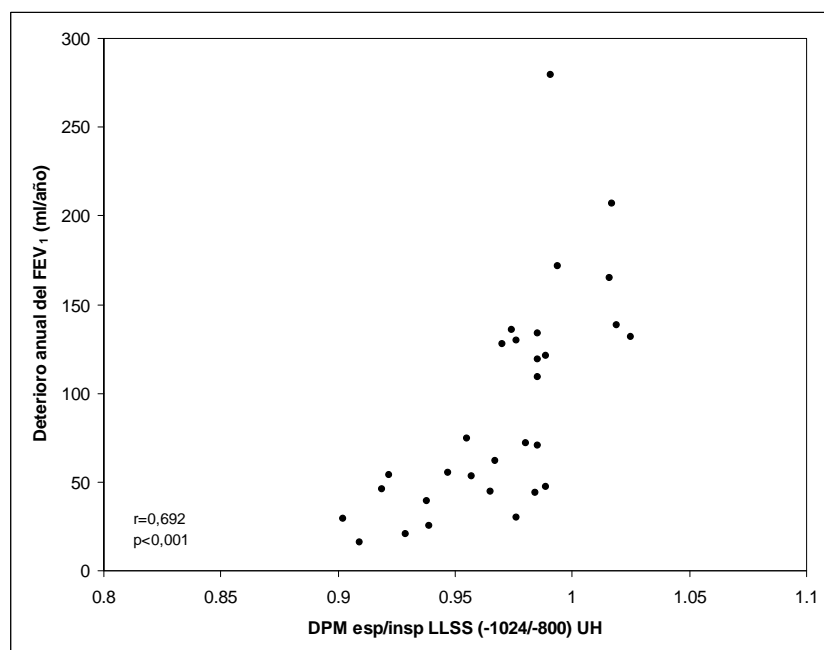


Figura 44. Relación del cociente entre la densidad espiratoria e inspiratoria de los lóbulos superiores y el deterioro anual del volumen espiratorio forzado en el primer segundo

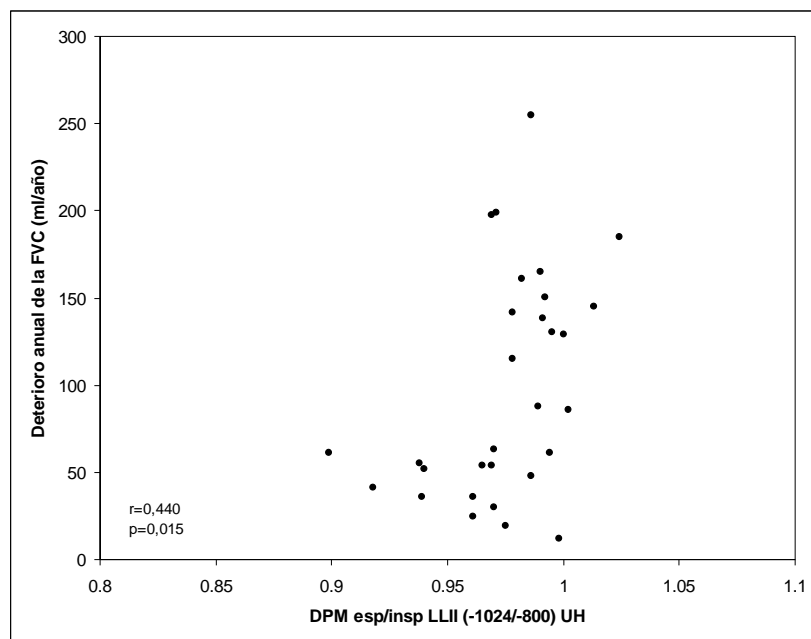


Figura 45. Relación del cociente entre la densidad espiratoria e inspiratoria de los lóbulos inferiores y el deterioro anual de la capacidad vital forzada

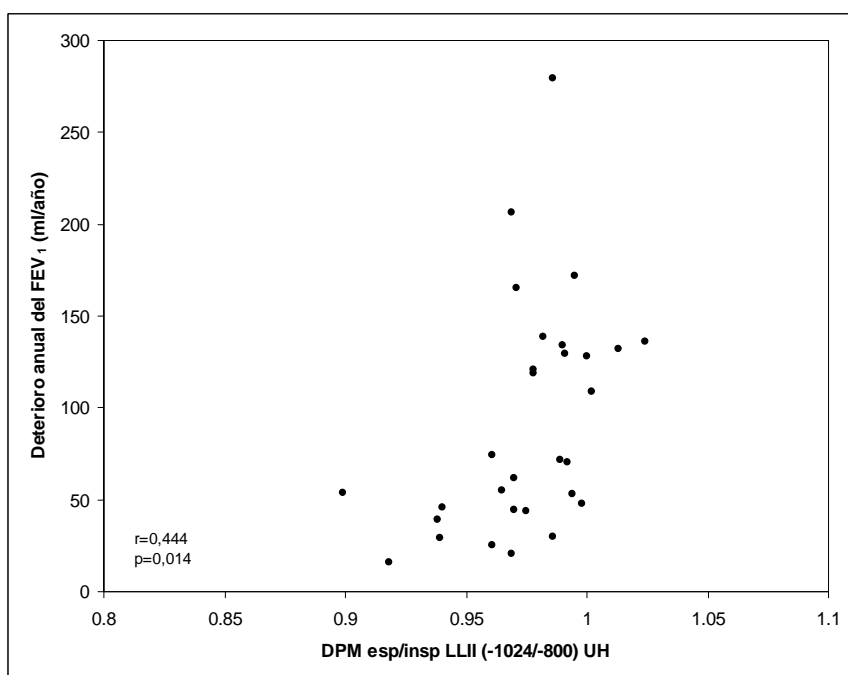


Figura 46. Relación del cociente entre la densidad espiratoria e inspiratoria de los lóbulos inferiores y el deterioro anual del volumen espiratorio forzado en el primer segundo

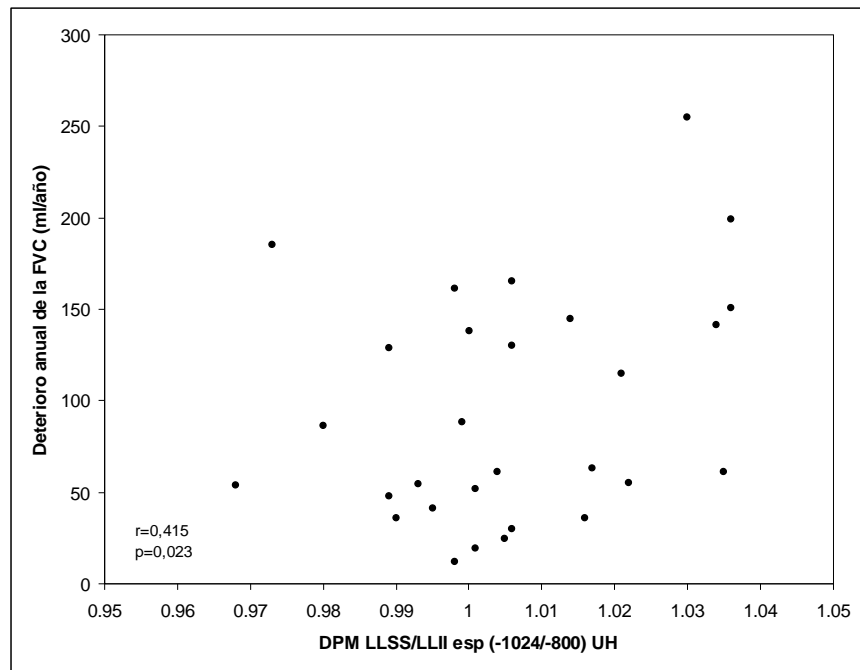


Figura 47. Relación del cociente entre la densidad de los lóbulos superiores e inferiores en espiración y el deterioro anual de la capacidad vital forzada

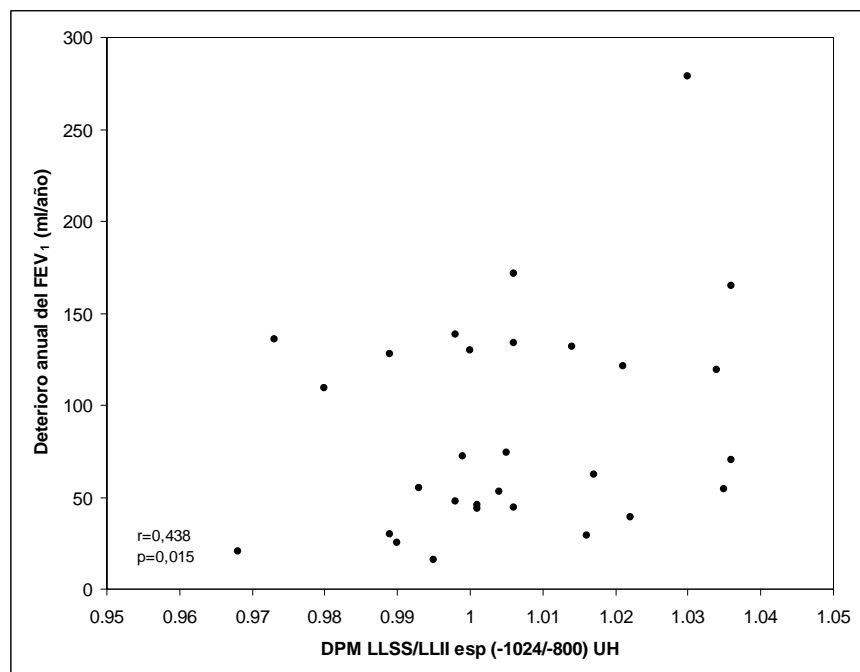


Figura 48. Relación del cociente entre la densidad de los lóbulos superiores e inferiores en espiración y el deterioro anual del volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Con el umbral de (-950/-900) UH también se apreciaron relaciones significativas entre las diferentes medidas de densidades pulmonares, principalmente en espiración, y el deterioro anual de la FVC y del FEV₁ (Tabla 21). No obstante, la magnitud de las correlaciones fue discretamente inferior con respecto a las medidas obtenidas con el umbral de (-1024/-800) UH.

Con objeto de identificar las medidas de densidades pulmonares que mantienen una relación independiente con el deterioro anual del FEV₁, todas las variables que resultaron significativas en el análisis de correlación bivalente fueron introducidas en un modelo de regresión lineal múltiple. En el mismo, sólo se seleccionó la densidad pulmonar media de lóbulos superiores en espiración [rango (-1024/-800) UH] como variable independiente relacionada con el deterioro anual del FEV₁ ($r^2=0,427$, $p=0,001$) (Tabla 22).

Tabla 22. Modelo de regresión lineal múltiple entre el deterioro anual del FEV₁ y las densidades de atenuación pulmonar

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	P
	B	Error estándar		
DPM LLSS esp [-1024, -800] (UH)	-1,211	0,319	-0,578	0,001
Constante	-955,89	277,97	-	0,003

De igual modo, se identificaron las densidades pulmonares que permitían detectar un deterioro acelerado del FEV₁, considerando como tal una tasa de deterioro anual superior a 120 ml/año. El análisis de regresión logística múltiple, también seleccionó a la densidad pulmonar media de los lóbulos superiores en espiración como la única variable independiente relacionada ($r^2=0,730$, $p=0.001$). La capacidad discriminativa de esta densidad de atenuación resulta elevada, alcanzando un área bajo su curva ROC de $0,861 \pm 0,067$ (Figura 49).

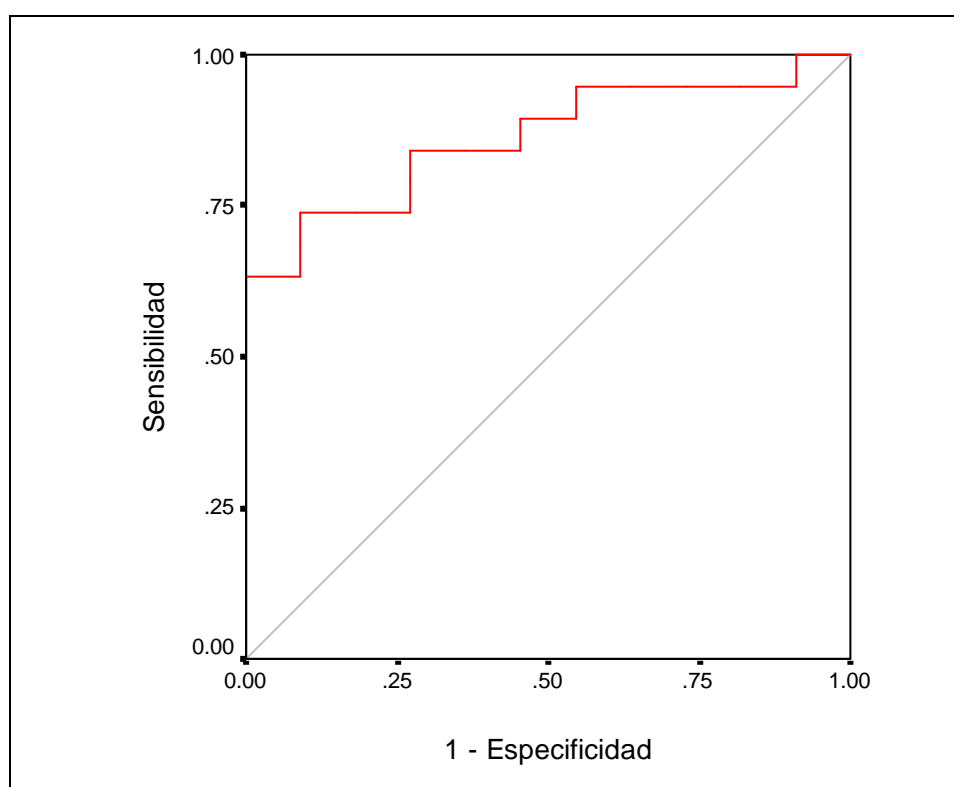


Figura 49. Curva ROC de la densidad pulmonar media de los lóbulos superiores en espiración [rango (-1024/-800) UH] para detectar un deterioro acelerado del FEV₁.

El análisis de los diferentes puntos de corte de la densidad pulmonar media de lóbulos superiores en espiración permitió identificar que el valor de -878 UH alcanza la mayor

rentabilidad diagnóstica para identificar un deterioro acelerado del FEV₁ en aquellos fumadores que se mantienen activos (Tabla 23).

Tabla 23. Rentabilidad diagnóstica de un punto de corte de -878 UH en la densidad pulmonar media de los lóbulos superiores en espiración [rango (-1024/-800) UH] para identificar un deterioro acelerado del FEV₁ en aquellos fumadores activos que continúan fumando durante el periodo de seguimiento

		95 % I.C.	
		Limite inferior	Limite superior
Prevalencia del trastorno	36.67%	20.54%	56.09%
Pacientes correctamente diagnosticados	80.00%	60.87%	91.60%
Sensibilidad	72.73%	39.32%	92.67%
Especificidad	84.21%	59.51%	95.83%
Valor predictivo positivo	72.73%	39.32%	92.67%
Valor predictivo negativo	84.21%	59.51%	95.83%
Cociente de probabilidades positivo	4.61	1.53	13.83
Cociente de probabilidades negativo	0.32	0.12	0.87
IC= intervalo de confianza			

F) RELACIÓN DE LOS DATOS DE DENSIDADES PULMONARES ENTRE LOS DOS NIVELES DE ATENUACIÓN EMPLEADOS

Se han encontrado relaciones significativas entre todos los datos estudiados con el nivel de atenuación de (-1024/-800) UH y con su equivalente de (-950/-900) UH, en las que si aumentaba la DMP en (-1024/-800) UH también aumentaba la DMP si utilizamos el nivel umbral de (-950/-900) UH, tal y como muestra la tabla 24, algunos de ellos con valores de $p < 0,001$.

Tabla 24. Relación entre las densidades pulmonares medias estimadas con el rango de (-1024/-800) y (-950/-900) UH

Densidades pulmonares media		
Lóbulos Superiores Inspiración	Correlación de Pearson	0,636
	Sig. (bilateral)	0,000
Lóbulos Inferiores Inspiración	Correlación de Pearson	0,534
	Sig. (bilateral)	0,000
Lóbulos Superiores Espiración	Correlación de Pearson	0,525
	Sig. (bilateral)	0,000
Lóbulos Inferiores Espiración	Correlación de Pearson	0,347
	Sig. (bilateral)	0,002
Lóbulos Superiores Espiración / inspiración	Correlación de Pearson	0,374
	Sig. (bilateral)	0,001
Lóbulos Inferiores Espiración / inspiración	Correlación de Pearson	0,233
	Sig. (bilateral)	0,046
Lóbulos Superiores / Inferiores Inspiración	Correlación de Pearson	0,521
	Sig. (bilateral)	0,000
Lóbulos Superiores / Inferiores Espiración	Correlación de Pearson	0,297
	Sig. (bilateral)	0,010

V DISCUSSION

A) DISCUSIÓN DE LOS MÉTODOS EMPLEADOS:

1. Técnica empleada y radiación

El empleo de radiaciones ionizantes para fines médicos constituye la principal causa de irradiación artificial de la población, siendo actualmente la principal fuente de dosis efectiva colectiva. En los países desarrollados llega a alcanzar valores promedio de dosis del mismo orden que la irradiación natural. Es por lo que ante cualquier exploración radiológica, hay que tener en cuenta el criterio ALARA¹³⁶, que es un acrónimo para “*as low as reasonably achievable*”, o “tan bajo como razonablemente posible”. Es decir, utilizar la menor dosis de radiación que haga que ese estudio valga, con la calidad de imagen suficiente, para la utilidad para la que se ha realizado. Esta es la piedra angular sobre la que descansa el manejo de la radiación ionizante con fines médicos^{137,138}.

La unidad de medida de esta dosis de la radiación ionizante que más se utiliza es el Sievert(Sv) y su equivalente, el mSv (milisievert), tiene en cuenta la sensibilidad relativa de distintos tejidos y órganos expuestos a la radiación¹³⁹, aplicando unas ponderaciones estadísticas llamadas factores de peso de radiación (“*radiation weighting factors*” o W_r) que consideran las diferentes sensibilidades de los diferentes tejidos y órganos¹⁴⁰. Estos “factores de peso de radiación” engloban tanto el tipo de radiación como de la parte del cuerpo irradiada, el tiempo de irradiación y el volumen de la superficie irradiada, incluso de la especie biológica (englobado todo ello en el factor Q). La

cantidad de radiación medida con el sievert se llama dosis efectiva, y es el resultado de multiplicar la dosis absorbida por el tejido (en Gray) por esos factores de peso de radiación, por lo que su diferencia con el Gray (unidad de la dosis absorbida) es que esta unidad está corregida por el daño biológico que producen las radiaciones-dado que cada órgano del cuerpo tiene distinta radiosensibilidad, con tejidos más resistentes que otros (tejidos altamente radiosensibles: epitelio intestinal, órganos reproductivos (ovarios, testículos), médula ósea; tejidos medianamente radiosensibles: tejido conectivo; tejidos poco radiosensibles: neuronas, hueso)- mientras que el Gray mide la energía absorbida por un material.

La tomografía computarizada (TC) es la mayor fuente de exposición a radiación médica de la población general, y está considerada como una fuente potencial de aumento de riesgo de cáncer. En la mayor parte de circunstancias, el riesgo para un paciente individual de desarrollar un tumor maligno por la TC es bajo y aceptable, comparado con el beneficio substancial que se obtiene¹⁴¹, pero aún así consideramos que hay que sopesar tanto la indicación de la prueba como la técnica a realizar - para lograr la radiación más baja-, y que este dato quede reflejado en los estudios, trabajos y publicaciones que se hagan, para permitir sopesar el riesgo/beneficio a las personas que se interesen en ese método. También, en la práctica clínica habitual, suele quedar reflejada esta dosis que recibe el paciente en los formularios de petición de examen radiodiagnóstico apareciendo una tabla de equivalencias dosimétricas en un pequeño recuadro para que el médico peticionario sea consciente de las dosis que implican la prueba a realizar. (Apéndice 4).

Para calcular la dosis efectiva total que recibe el paciente en un tipo determinado de estudio, en nuestra institución se utiliza el sistema *ImPACT CT Patient Dosimetry Calculator*¹⁴², que es una herramienta informática que utiliza una hoja Excel de Microsoft para calcular la dosis efectiva. Este programa usa los sistemas de datos de dosis de NRPB Monte Carlo, que utiliza un fantoma matemático para aportar unos datos de irradiación normalizados de cada órgano según el tipo y características de los escáneres usados¹⁴¹, y que se puede apreciar en apéndice 5.

El factor de ponderación de cada órgano sigue la tabla y recomendaciones de la IRCP (*International Commission on Radiological Protection*). Se han calculado las dosis efectivas según el IRCP 60 (de 1991, el más utilizado en la literatura), para poder comparar con otros estudios realizados previamente que también lo han empleado. Además, se han calculado estas dosis según el IRCP 103 (de 2007), el más actual y con ciertas ponderaciones distintas en algunos órganos^{143,144}, tal y como muestra la tabla 25. Por ejemplo, se ha rebajado la ponderación de las gónadas pero se ha aumentado la ponderación de las mamas, y se tienen en cuenta órganos que en el IRCP 60 no contabilizaban, como el cerebro o las glándulas salivales.

Tabla 25: Comparación de las ponderaciones atribuidas a diferentes órganos, según las recomendaciones de la *International Commission on Radiological Protection* (ICRP)

Órgano	Wt	
	ICRP 103	ICRP 60
Gónadas	0,08	0,20
Médula Ósea	0,12	0,12
Colon	0,12	0,12
Pulmón	0,12	0,12
Estómago	0,12	0,12
Vejiga	0,04	0,05
Mamas	0,12	0,05
Hígado	0,04	0,05
Esófago - Timo	0,04	0,05
Tiroides	0,04	0,05
Piel	0,01	0,01
Superficie Ósea	0,01	0,01
Cerebro	0,01	N.A.
Glándulas Salivales	0,01	N.A.

La dosis efectiva total que recibe un paciente en este estudio con los datos aportados en material y métodos con el ICRP 60 es de 1,6mSv, y con ICRP 103 de 1,9mSv (TCAR inspiración más dos cortes en espiración forzada) (Apéndice 6 y 7). Para comparar y dar una idea estimada de esta medida, en la misma máquina la realización de una TC torácica convencional supone una dosis efectiva total de 8,5 mSv, según el ICRP 60, o de 10mSv, según el ICRP 103. Es decir, casi diez veces más radiación. Cabe recordar que el escáner empleado es de un detector, por lo que se ha calculado la

dosis que el paciente recibiría realizando el mismo procedimiento del estudio en una TCMC de 64 detectores (realizando la técnica habitual en ese equipo, más dos cortes en espiración). La dosis efectiva total sería de 5,06mSv, con IRCP 60, y de 6,04mSv con IRCP 103, disponiendo de la técnica de modulación de dosis. Por estas circunstancias, consideramos el protocolo elegido en este estudio resulta óptimo desde el punto de vista de radiación al paciente porque aunque no se obtengan volúmenes totales pulmonares, ni densidades medias de todo el parénquima pulmonar, los resultados son prácticamente extrapolables (tal y como se comentará posteriormente) y se obtienen con poca radiación, en comparación con los estudios realizados previamente en la literatura. Se ha intentado no perder de vista el objetivo del estudio para no realizar más “técnica” de la necesaria, siendo conscientes, sin embargo, de la pérdida de “datos” e información que al ajustarnos lo más estrictamente al principio ALARA, a las posibilidades tecnológicas disponibles en el momento de realización de esta investigación, y a las condiciones de la práctica clínica habitual podrían causar. En este apartado analizaremos, otras fortalezas y debilidades de nuestra metodología, siempre poniendo en la balanza el principio ALARA. La población a la que está dirigida nuestra investigación, aún siendo fumadora, es una población “sana” por lo que las dosis de radiación tienen que estar lo más limitadas posibles, aunque claro está que a costa de este ajuste de dosis recibida, el estudio puede no llegar a ser completo, o mejor dicho, tan perfecto y con unas imágenes preciosistas, o que no nos permita la valoración de todo el parénquima y de todo el volumen pulmonar. Consideramos que esta cierta imprecisión o imperfección del estudio se justifica plenamente por unas mayores garantías de seguridad para los participantes.

Pero es difícil la comparación de dosis efectivas recibidas por parte del paciente con la literatura, porque sorprendentemente en la inmensa mayoría de artículos que escriben sobre el tema de densitometría pulmonar, no se hace mención alguna acerca de la dosis efectiva de la radiación ionizante que han recibido los pacientes con algunas excepciones que mencionaremos más adelante. Incluso Matsuoka et al¹⁴⁵, en un artículo publicado en 2010 en el que revisan de forma específica todas las técnicas de TC más actuales para la cuantificación de la densidad pulmonar, no mencionan la dosis de radiación que recibe el paciente en las pruebas comentadas, únicamente aportan los Kv y mA empleados, el grosor de corte, o el *pitching* (la espiral), etc... aspectos que no traducen numéricamente la radiación efectiva que recibe el paciente.

Suelen ser los estudios dirigidos al cribaje del cáncer de pulmón – que utilizan un protocolo de dosis baja y que aprovechan su realización para valorar la existencia de enfisema - los que mencionan las dosis. Hatayama et al¹⁴⁶, añaden a una TC torácica de dosis baja para el cribaje de cáncer de pulmón (con dosis efectiva de 0,6-0,7mSv) un TCAR de lóbulos superiores (6,1mSv), porque aunque con TC de bajas dosis se han detectado áreas de baja atenuación tanto de forma visual como con medidas de programas informáticos, sus resultados son peores en comparación con la medida semiautomática de TCAR¹⁴⁷. Aportan datos de radiación efectiva total con las dos técnicas empleadas, concluyendo que esta combinación puede ser útil para detectar esas áreas de baja atenuación y promover la cesación del hábito tabáquico. Además, realizan la TCAR únicamente en los lóbulos superiores ya que como se ha comentado anteriormente, el enfisema centroacinar inducido por el tabaco se distribuye

predominantemente en los campos superiores en los estadios precoces y se extiende desde ahí a los campos inferiores¹⁴⁸, que es la gran diferencia que se encontró con las áreas de baja atenuación que existen en los individuos sanos no fumadores, que no muestran este gradiente. No compartimos la idea de realizar dos estudios diferentes para la valoración y cuantificación de la densidad pulmonar (una TCAR tras la realización de una TC de baja dosis dentro de un cribaje poblacional de cáncer de pulmón), porque se aumenta la dosis de radiación. Además, Bastarrika et al ¹⁴⁹, describieron que una TC torácica de baja dosis resulta suficiente para determinar con fiabilidad, tanto de forma visual, subjetiva, como de forma semicuantitativa el componente de enfisema, sometiendo al paciente a una radiación de 0,6-0,8mSV. Entre ambos estudios se posicionan Orlandi et al¹⁵⁰, quienes al comparar la capacidad de detección de enfisema pulmonar, la información morfológica aportada y las dosis que reciben los pacientes con una TC torácica estándar, otra de baja dosis, y tres cortes secuenciales con técnica de TCAR, concluyen que la realización de Tc torácica de baja dosis más los tres cortes de TCAR es la mejor combinación de técnicas por la exposición a la radiación y la información que facilita. Hatayama et al ¹⁴⁶ añaden en su conclusión que no se está seguro si el enfisema sutil detectado supondría el desarrollo de una EPOC si se mantiene el hábito tabáquico, y que se debería seguir a estos individuos con enfisema sutil y moderado para determinar si progresan a EPOC. En nuestro estudio hemos obtenido una cohorte de pacientes que según un umbral establecido, muestran un empeoramiento funcional mayor que otros fumadores, y que por lo tanto son candidatos a un seguimiento más estrecho, o a reforzar los procedimientos de deshabituación tabáquica por el riesgo que muestran para desarrollar EPOC. Estos últimos autores, también añaden un comentario muy

interesante. En su institución, los clínicos muestran las imágenes de la TC a los fumadores con enfisema y les aconsejan dejar de fumar, porque tienen la impresión de que contribuyen a estimularlos a dejar de fumar, y planean analizar este dato para ver la eficacia en intento de abandono del hábito ¹⁴⁶. En nuestro estudio, hemos obtenido un llamativo resultado visual en la comparación entre la densitometría pulmonar de fumadores y no fumadores, siendo por lo tanto muy útil esta técnica en aquellos pacientes con enfisema muy sutil / leve atrapamiento en espiración, en los que el daño pulmonar es tan incipiente que no sería apreciado en un estudio radiológico convencional. Se expone un ejemplo de ello posteriormente en la discusión de resultados.

En 2007, se publican dos trabajos que analizan específicamente la dosis administrada, llegando a resultados algo diferentes ^{151, 152}; Madani et al ¹⁵¹ describen que usar un estudio de baja dosis (20 mAs) permite valorar la densidad pulmonar, pero que es necesario mantenerlo constante, así como el grosor de corte en siguientes controles, dado que su variación puede influir en el resultado de la valoración cuantitativa de la densidad pulmonar. Sin embargo, Gierada et al ¹⁵² no encuentran diferencias significativas entre la densidad media pulmonar e incluso con otra medición de enfisema, el EI (*Emphysema Index*) entre estudios realizados con dosis estándar (100-250mAs) y con estudios de baja dosis (30-60 mAs). Como se pueden considerar equivalentes, el estudio con baja dosis sería más adecuado para estudios longitudinales con controles en los que se pretenda evaluar, por ejemplo, la respuesta al tratamiento farmacológico de pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina. Otros ensayos clínicos

para evaluar intervenciones farmacológicas en pacientes con enfisema grave (con o sin fenotipo PiZZ) también aportan interesante información sobre este aspecto. Stoel et al¹⁵³ determinan que la dosis recibida por cada paciente en un estudio que utilice TC de baja dosis es de 1mSv, tanto en inspiración como en espiración, al principio y a los 2,5 años de tratamiento. El mismo grupo de trabajo, en un artículo de Parr et al¹⁵⁴ vuelven a hacer mención de la dosis recibida por estos pacientes cuando intentaban encontrar el índice densitométrico más óptimo y más sensible para valorar la progresión del enfisema y su modificación secundaria al tratamiento farmacológico recibido.

Es interesante el punto de vista de un artículo muy reciente de Pilgram et al¹⁵⁵, que valoraban la exactitud de las medidas de enfisema de muestras pulmonares sistemáticamente distribuidas en comparación con medidas obtenidas de todo el pulmón, con la consecuente reducción de dosis de irradiación que recibiría el paciente. Observaron que en el estudio de control, no sería necesario volver a repetir la TC de baja dosis completa (con 1,5 mSv de dosis y 250 imágenes), que con 5 ó 6 cortes transversales de 1 mm. (de 0,05-0,06 mSv, igual que una radiografía de tórax), con escaso error en la cuantificación densitométrica, sería equivalente. De este modo, sería posible limitar la exposición de radiación en estudios de imagen de investigación clínica en pacientes con enfisema pulmonar. Consideramos que la filosofía de ALARA, apoyada en estos resultados positivos, va a favor con la técnica empleada en nuestro estudio.

Pero cuando se utiliza tecnología compleja y con tantas variables y factores determinantes como la TC, hay que tener en cuenta varios aspectos técnicos que

pueden influir, y ciertamente influyen, en el resultado final, en este caso en la medida de densitometría pulmonar. Este punto es tan importante y tan complejo, que muy recientemente en el seno del estudio multicéntrico y multinacional europeo de enfisema pulmonar (Stoel et al ¹⁵³), los resultados no fueron del todo los esperados por la disparidad técnica al realizar la TC a los pacientes. Ante ello, se desarrolló el SPREAD (*Software Performance and Reproducibility in Emphysema Assessment: Demonstration*), un proyecto de investigación europeo para estandarizar los protocolos de adquisición de las cuatro principales empresas de TC y la estandarización de los procedimientos de análisis de densitometría, para intentar homogenizar la muestra y que fuese comparable, reproducible, y validable para el seguimiento ^{156, 157}. De todos los factores técnicos, serán analizados los más relevantes e influyentes en el estudio de la densitometría pulmonar, considerando tanto sus ventajas como sus inconvenientes.

2. El filtro de reconstrucción

En el inicio de la densitometría pulmonar, el cálculo de la densidad pulmonar se realizaba sobre TCAR, que siempre emplea el kernel o algoritmo de reconstrucción de alta resolución (llamado “hueso”, o B60, o FC50, según cada fabricante). Tal y como se mencionó en la Introducción, se ha comprobado que su uso influye en la valoración precisa de las dimensiones de la vía aérea como de la densidad pulmonar^{96,97},

recomendándose en la mayor parte de los estudios de la literatura el uso del filtro de partes blandas sobre todo para estudios longitudinales, o multicéntricos de densidad pulmonar, ya que la manipulación de los datos de las densidades cuando se usa un filtro de alta resolución hace que el ordenador mida el nuevo y artificial valor para cada zona de interfase¹⁵⁸ y con el aumento de señal/ruido de este filtro altera el valor correcto de la densitometría pulmonar. Recientemente, Gierada et al⁹⁸ han analizado el efecto de los dos filtros y del grosor del corte que se haya escogido, concluyendo que aunque el kernel de reconstrucción con algunos niveles umbrales de UH seleccionados sí tiene un efecto estadísticamente significativo, ambos filtros tienen una correlación similar con estudios histológicos cuantitativos. Este hallazgo apoya la posibilidad de usar tanto el filtro suave como el filtro de hueso en TC de cuantificación pulmonar. Sin embargo, dado que ahora es más frecuente el uso de filtros blandos, recomiendan el filtro blando cuando está disponible.

Nosotros consideramos que el uso del filtro de reconstrucción de alta resolución, además de su validez para el estudio de la densidad pulmonar, podría aportar una información adicional y muy útil en comparación con el de partes blandas, dado que otras alteraciones apreciadas en TCAR típicas de fumadores (sanos o no, tal y como muestran Mastora y Remi-Jardin¹⁵⁹), que no fueron objeto de análisis en este estudio, como los determinantes morfológicos de enfermedad de vía aérea (engrosamiento de la pared bronquial, micronódulos mal definidos y opacidades en vidrio deslustrado) no serían claramente apreciadas utilizando el filtro de reconstrucción “blando”.

El grosor de corte de la imagen también es un parámetro que influye, moderada aunque no significativamente¹⁵¹, en la cuantificación de la densidad pulmonar. Gierada et al⁹⁸ ha comprobado la validez de usar tanto corte fino (de 1 mm., como el de este estudio, el habitual de TCAR) como cortes más gruesos. Debido a pequeñas variaciones de medición de la densidad, se recomienda que el grosor de corte que se escoja se mantenga constante en estudios comparativos y en el seguimiento¹⁵¹.

El corte de 1 mm. empleado en nuestro estudio, es el más usado en estudios longitudinales de enfisema (tanto por déficit de alfa-1-antitripsina¹⁶⁰, como con EPOC dentro del protocolo de Genetic COPD o “GenKOLS”¹⁶¹) tanto cuando se emplean protocolos de TCAR o con reconstrucciones de TCMC, y es el recomendado por la Sociedad Europea de Neumología^{105,158}.

3. Medidas de densitometría, volúmenes y niveles umbrales utilizados:

Resulta obvio que en los estudios de investigación, entre el tiempo transcurrido en la recogida de datos y de muestras, su análisis, y su posterior publicación hay un inevitable intervalo, más o menos prolongado, según circunstancias intrínsecas a la propia investigación como a factores externos en mayor o menor medida inevitables. En nuestro caso, este periodo de tiempo fue testigo de un gran y enorme desarrollo

exponencial de las capacidades tecnológicas de los escáneres y de su disposición a la clínica habitual con el advenimiento de escáneres multicorte, que prácticamente no estaban disponibles en casi ningún centro hospitalario en las fechas de los prolegómenos de este estudio, la disponibilidad y gran extensión de esta tecnología tan avanzada ha hecho que su uso sea el más utilizado en investigaciones clínicas, así como en los protocolos de investigación a desarrollar dejando rápidamente algo “obsoleto” los estudios previos.

De este fenómeno – del que no se escapa rama alguna de la Ciencia, y menos una tan basada en la tecnología y que ha sufrido tantos avances recientes como el Radiodiagnóstico- hacen mención Parr et al¹⁶⁰, cuando validan la densitometría pulmonar como herramienta para valorar el seguimiento y la evolución de pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina, desde 1996 hasta 2002. Sus estudios de densitometría inicial (cuyo protocolo de adquisición era muy similar al nuestro) han sido mejorados, por el uso de escaneo de todo el volumen pulmonar con las TCMC, o con nuevos protocolos de baja dosis que han demostrado una densitometría reproducible, o como ya hemos mencionado, que se ha preferido el kernel de reconstrucción blando por el de hueso. En la actualidad, estos autores emplean el protocolo de escaneo de todo el pulmón, pero aún teniendo en cuenta que hay este intervalo de adopción de la nueva metodología, consideran que el protocolo previo es aceptable, válido y comparable con los nuevos protocolos. No obstante, también son realistas y aceptan que la adopción de la nueva tecnología les reporta información más fiable como indicador de progresión de la enfermedad que las mediciones con el estudio previo. Stoel et al¹⁵⁷ en el ya mencionado estudio SPREAD, para estandarizar y comparar la sensibilidad de 5

TC en el ámbito europeo de un estudio multicéntrico (cuatro TCMC y un TC de 1 detector), recomiendan el uso de TCMC para ensayos clínicos multicéntricos por una menor sensibilidad de la TC de un detector comparado con los otros. Pero también señalan que, aún con la estandarización de un mismo protocolo, existen pequeñas, pero significativas diferencias entre las diferentes TCMC.

Una de las cuestiones que más diferencias plantean entre una TCAR y el estudio de densitometría pulmonar en TCMC es la posibilidad de valorar el volumen pulmonar total. En la TCAR, al hacer los cortes secuenciales y con el intervalo de 10 mm, no se valora todo el parénquima pulmonar y además tampoco se puede medir el volumen inspiratorio en el que se realiza el estudio del paciente. Esto último resulta importante, puesto que el grado de inspiración influye en la medición de la densidad: a medida que aumenta el volumen pulmonar, la densidad pulmonar disminuye ¹⁶². Se ha intentado solucionar este problema con el uso de un control espirométrico ¹⁶³, pero aún así el volumen pulmonar puede variar en más del 30% ¹⁶². Gierada et al ¹⁶⁴ han sugerido que el control espirométrico de la TC no resulta necesario, puesto que los índices densitométricos obtenidos sin y con él no mostraban diferencias significativas. Por lo tanto, la medida más reproducible se puede obtener sólo cuando el estudio es realizado de todo el pulmón para obtener todo su volumen, en vez de cortes simples en niveles anatómicos elegidos¹⁶². Sin embargo, dos años más tarde, el mismo grupo de investigación ¹⁶⁰ demuestra que este método con un limitado número de corte alcanza una elevada consistencia interna, permitiendo la realización de medidas repetidas con baja exposición del paciente a dosis de radiación ¹⁶⁰. Además también demuestran que los índices densitométricos derivados de análisis de únicas imágenes alcanzan una

elevada relación con el análisis de todo el pulmón¹⁶⁰, lo que supone una validación para el procedimiento de nuestro estudio.

No obstante, todavía sigue siendo objeto de debate si el grado de inspiración puede ser considerado como una variable significativa en la determinación de la densidad pulmonar. De hecho, se ha propuesto que para mejorar la sensibilidad en la detección de cambios de la densidad durante el seguimiento, sí que es necesario corregir la densidad pulmonar en función del volumen, sobre todo si la corrección se realiza de forma individual a cada paciente con dos TC con dos niveles inspiratorios distintos por visita¹⁵³. Keller et al¹⁶⁵, recientemente también consideran que es necesario valorar el volumen pulmonar inspiratorio dado que según qué medidas de densidad pulmonar se elijan en el estudio unas varía más o menos en función del volumen pulmonar, por lo que éste sí que influye en las medidas en mayor o menor medida.

En nuestro trabajo tenemos la limitación de no haber corregido los valores de densidad pulmonar obtenidos con el volumen pulmonar. En el periodo en que se comenzó el estudio, como se puede apreciar con lo reciente que es la literatura en cuanto a esta valoración, no se tenía en cuenta este apartado, y no se disponía de la tecnología ni de los protocolos existentes en la actualidad para poder realizar el estudio con una TCMC de todo el pulmón ya sea de baja dosis, o protocolo habitual.

La medida utilizada para valorar la densidad pulmonar también es muy variable en la literatura de la densitometría pulmonar, sin haber llegado a consenso alguno en

cuanto a qué forma de medición de densidad pulmonar, o qué nivel de umbral de atenuación valora el enfisema pulmonar de forma más sensible. Estaría lejos del alcance de este estudio entrar a valorar en profundidad los múltiples parámetros densitométricos y sus diferentes variables usadas en la literatura. Tal y como se ha explicado en la Introducción y en Material y métodos, se han desarrollado varios métodos para cuantificar objetivamente el enfisema pulmonar: la medición de la atenuación pulmonar media, las zonas del pulmón ocupadas por valores de atenuación inferiores a umbrales predeterminados y un percentil predeterminado de la curva de distribución de la atenuación pulmonar, cada uno con sus puntos fuertes y flaquezas. En el presente estudio el programa informático de densitometría pulmonar se utilizó para calcular la atenuación o densidad media pulmonar (DMP) de los lóbulos superiores e inferiores durante una inspiración profunda y una espiración máxima. La DMP es un parámetro de TC muy utilizado para evaluar el enfisema, que hace una media de los valores de TC de todos los píxeles en un determinado corte pulmonar y que se ha considerado como el valor más fiable para la medición de las densidades medias del pulmón producidas por las sustancias organizadas en la estructura acinar. Se sugiere que la DMP puede actuar como el indicador de densidad acinar, incluyendo acinos con estructura normal, los que tiene una destrucción incompleta y aquellos con un daño grave ¹⁶⁶. Varios estudios han demostrado sus ventajas respecto a otros parámetros de la TC en la predicción del enfisema, aunque también es cierto que se postulan otros parámetros para la medición de densitometría pulmonar que muestran menor variación y más consistencia que la DMP (como el Percentil menor de 15^o, en ¹⁶⁰ y en ¹⁶²) o mayor sensibilidad para medir la progresión del enfisema (también el PD15 una vez que se ajustó al volumen pulmonar, ¹⁵⁴). Otros autores postulan,

comparando los parámetros más frecuentes de medición que uno de los mejores índices para valorar el cambio de densidad pulmonar de un mismo individuo sería el “*emphysema index*”, pero determinando que las variaciones de las mediciones analizadas (DMP, P15, *emphysema index* y la dimensión fractal) tienen una fuerte relación entre ellas y que todas se muestran más o menos influenciadas por el cambio del volumen pulmonar ¹⁶⁵. En pacientes con EPOC, también se ha comprobado que distintas medidas densitométricas obtenidas mediante TCAR con control espirométrico, entre las cuales se incluye la DMP, están significativamente asociadas a los parámetros de función pulmonar de limitación al flujo aéreo, hiperinsuflación, pérdida de parénquima pulmonar e intensidad de la disnea¹⁶³. Zaporozhan et al¹⁶⁷ indican que la determinación de la DMP o del *Emphysema Index*, siendo ambos válidos y representativos de la pérdida de tejido en pacientes con enfisema, resulta más valorable en estudios con corte fino – de 1mm - que en estudios con mayor grosor de corte. Esta es una de las ventajas de realizar una TCMC, ya que permite estudiar todo el volumen pulmonar con adquisiciones de 1 mm o menos. Sin embargo, Zaporozahn et al ¹⁶⁷ realizan a dosis estándar dos estudios de TCMC de todo el pulmón y no mencionan las dosis que reciben los pacientes, dosis que aproximadamente serían de unos 8-9 mSv, que consideramos muy significativas y difíciles de justificar. Más recientemente, Yuan et al ¹⁶⁸ demuestran que la DMP proporciona un valor estimativo útil del aumento de los espacios aéreos y de la destrucción de las paredes alveolares en los pulmones enfisematosos.

En nuestro trabajo medimos la DMP de los lóbulos superiores e inferiores, pero no en bruto. Es decir, escogimos los píxeles que estuviesen entre dos niveles umbrales

diferentes de UH para aumentar el valor añadido. Los niveles umbrales más correctos también están aún debatiéndose, habiendo mucha variación de sus valores en la literatura. Nuestro primer umbral, (-1024/-800) UH está compuesto por su límite más negativo (-1024 UH), que es el valor más bajo que el software puede detectar; mientras que el umbral de -800 UH se eligió porque es aproximadamente el término medio de los valores “normales pulmonares”, (que se encuentran desde -770 y -875 UH ¹⁷¹). Los cambios a partir de esta densidad reflejarían cambios en la cantidad de tejido y del aire pulmonar, que es lo que el análisis cuantitativo por TC está midiendo ¹⁵⁶.

El segundo umbral que se escogió, el (-950/-900) UH fue elegido basándonos en varios artículos que analizaban lo que denominaban “*emphysema Index P*”, que no es más que el valor de atenuación de DMP (en inspiración o en espiración) aplicando una umbralización de (-1024/-950) UH. Este índice superior del nivel umbral toma en cuenta el valor de -950 UH, que ha sido validado macro y microscópicamente para estudios de TCAR para valorar el grado de extensión de enfisema por Gevenois et al ¹⁷⁰ y otros estudios posteriores ^{169, 171, 172, 173}. Para el nivel inferior de nuestro umbral de (-950/-900) UH nos basamos tanto en el “*emphysema Index IP*”¹⁷⁰ que con una umbralización de (-1024/-900) UH refleja la hiperinflación en vez de la destrucción enfisematosa, y que así mismo ha sido usado por múltiples artículos como Kishi et al¹⁶⁹. Además, Matsuoka et al ¹¹⁰ emplean justamente este mismo nivel umbral de atenuación (-950/-900) UH para intentar evaluar cuantitativamente el atrapamiento aéreo en pacientes con EPOC sin enfisema.

Pero aún ahora ningún grupo de trabajo afirma con total seguridad cuál es el valor de UH que mejor refleja los cambios de atenuación pulmonar, existiendo gran

variabilidad de la literatura (tanto pasada como la actual). En diversos artículos ^{154, 165, 174} se destaca que aún no se ha alcanzado un consenso sobre el nivel de atenuación, ni en la técnica más óptima para la valoración del enfisema y de su progresión.

La limitación de nuestro estudio por no incluir todo el volumen pulmonar y su efecto sobre la densitometría ya se ha comentado anteriormente. La valoración de las densidades de los lóbulos superiores y de los lóbulos inferiores en vez de todo el pulmón y su extrapolación a los valores totales pulmonares se basa en el estudio de Wright et al ¹⁷⁵ que verifica la concordancia entre los valores de ambos lóbulos y de todo el pulmón. Posteriormente Saito et al ¹⁷⁶ también encontraron una elevada relación entre los valores de ambos lóbulos pulmonares con la totalidad del parénquima pulmonar, siendo más intensa en el caso de los lóbulos superiores.

En diferentes contextos (estudio de la densitometría pulmonar de pacientes con EPOC ¹⁷⁷, o monitorizando la respuesta al tratamiento y la evolución de pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina ^{154,160}), el grupo de investigación de Parr apuesta por la valoración de la densitometría pulmonar únicamente a dos niveles, que coinciden con los nuestros (en lóbulos superiores, a nivel de cayado aórtico, y en lóbulos inferiores a nivel de la entrada de las venas pulmonares inferiores). En otro estudio de este mismo grupo ¹⁵⁴, se sugiere que un muestreo dirigido con valoración en sólo tres niveles del pulmón sería incluso mejor y más sensible que la valoración de la atenuación de todo el pulmón. Un valor añadido que apreciamos, además, es que realizando dos o tres cortes se podrían llevar a cabo más controles de seguimiento o estudiar la progresión natural

de enfisema disminuyendo notablemente la dosis efectiva de radiación que recibiría el paciente. Pilgram et al ¹⁵⁵ también proponen adquirir un pequeño número de secciones de TC (5-10 secciones) para la investigación clínica del enfisema, lo que reduciría la dosis efectiva total al paciente y limitaría la exposición a la radiación. No obstante, el estudio de todo el pulmón puede ser necesario en algunos pacientes con EPOC, como exploración basal, para descartar otras lesiones, o para evaluar de forma volumétrica las vías aéreas. Camiciottoli et al ¹⁶³ también realizan únicamente tres cortes (a nivel de la carina, y a 5 cm craneal y caudal de la misma) para valorar la densitometría pulmonar en pacientes con EPOC. Hatayama et al ¹⁴⁶ abogan por una mezcla de los dos métodos, combinando un estudio de baja dosis de todo el pulmón para cribaje y un único corte de TCAR en lóbulos superiores, puesto que el enfisema centroacinar incipiente inducido por el tabaco se distribuye de forma predominante en los lóbulos superiores. En cuanto si los estudios y los valores obtenidos de la cuantificación de la densidad pulmonar se basan TC con datos provenientes de estudios en 2D o en 3D, Park et al ¹⁷⁸ aprecian una buena correlación entre los mismos, dando validez tanto a la primera como la segunda técnica.

B) DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS:

1. Comparación entre la DMP de los fumadores y no fumadores

a) Nivel umbral (-1024/-800) UH:

No se han encontrado, con los niveles umbrales utilizados, en inspiración, valores numéricos de UH más negativos en los fumadores que traduzcan un componente de daño enfisematoso precoz en relación con los no fumadores, incluso los datos son levemente más negativos en los no fumadores. Utilizando el umbral de nivel de atenuación de (-1024/-800) UH, la DMP en inspiración en los LL.SS. del grupo de fumadores es de $-894,5 \pm 24,8$ UH y del grupo de no fumadores es de $-909,5 \pm 15,4$ UH ($p = 0,014$). La DMP en inspiración de los LL.II. de los fumadores es de $-884,5 \pm 25,3$ UH y de los no fumadores de $-899,7 \pm 18,6$ ($p = 0,020$) resultando por lo tanto más negativa en los no fumadores.

En muchos trabajos previos, no se encuentran diferencias significativas de densidad pulmonar entre fumadores sanos y no fumadores, e incluso entre pacientes con enfisema. Por ejemplo, esta falta de diferenciación de la densidad pulmonar en inspiración están en consonancia con el estudio de Marsh ¹⁷⁹ et al quienes comparan el porcentaje del área total con una densidad menor de -950 UH entre no fumadores y pacientes con enfisema, apreciando poca discriminación entre ellos. Esta ausencia de diferencia resulta todavía más llamativa, si se tiene en cuenta que sus pacientes ya habían sido diagnosticados de EPOC, y mostraban o un cociente TLCO/VA menor del 80% del predicho o un enfisema macroscópico en TC. Al igual que en nuestro

proyecto, Smit et al¹⁸⁰, miden la DMP de lóbulos superiores e inferiores, en inspiración y espiración, además del *Emphysema Index* (lo denominan *Pixel Index*, y es el porcentaje de área de píxeles entre -900 y -1000 UH). Tampoco aprecian diferencias significativas entre fumadores sanos y no fumadores, hallazgo que atribuyen a la relativa juventud de su población (entre 20 y 50 años), por lo que aún no habían tenido tiempo para desarrollar las anomalías parenquimatosas inducidas por el tabaco.

Tampoco O'Donnell et al¹⁷³ encontraron diferencias significativas entre los valores de DMP y los porcentajes de áreas de baja atenuación menor de -950 UH en inspiración entre varios grupos de pacientes en los que incluía a no fumadores, fumadores sanos y pacientes con EPOC (de estadio 0 hasta estadio II-IV). Incluso mediante el uso de la resonancia magnética empleando el coeficiente de difusión aparente (ADC) para medir la difusión de helio hiperpolarizado (³He), no encontraron diferencias significativas entre fumadores y no fumadores, si bien es cierto disponían de un escaso número de pacientes (8 no fumadores y 11 fumadores sanos)¹⁸¹. Sin embargo, en este último estudio se comprobó que el ADC de todo el pulmón se relacionaba con el número de paquetes x año de los fumadores, y con los valores de TLCO y de FEV₁ /FVC, tanto de fumadores como de no fumadores.

La DMP en los lóbulos superiores en espiración de los fumadores resulta similar a la de los no fumadores (-861,9 ± 32 vs. -861,2 ± 18,5 UH, p = 0,254), encontrándose los dos niveles de atenuación media próximos al punto de corte de -800 UH. La DMP

en los lóbulos inferiores de los fumadores en espiración tampoco resultó diferente a la de los no fumadores ($-859,6 \pm 30,6$ vs. $-861,2 \pm 15$ UH, $p = 0,540$).

El cociente de DMP con el nivel umbral de $(-1024/-800)$ UH en espiración e inspiración de lóbulos superiores en fumadores es de $0,964 \pm 0,025$ y la de los no fumadores, $0,955 \pm 0,015$ ($p = 0,137$). Sin embargo, el cociente de DMP en espiración e inspiración de lóbulos inferiores en fumadores es de $0,972 \pm 0,021$ y la de los no fumadores, de $0,957 \pm 0,015$ ($p = 0,005$), hallazgo concordante con Smit et al ¹⁸⁰, y que se podría justifica por la probable mayor capacidad de expansión del tórax en los lóbulos inferiores que en los ápices.

b) Nivel umbral $(-950/-900)$ UH:

Al igual que con el otro nivel umbral empleado en el estudio, la DMP de LL.SS. en inspiración obtenida con el umbral $(-950/-900)$ UH no difiere entre los fumadores y los no fumadores ($-920,6 \pm 3,7$ vs. $-923,1 \pm 2,6$ UH, $p=0,16$). Lo mismo sucede con la DMP de LL.II. en los fumadores en inspiración ($-919,7 \pm 3,6$ vs. $-920,6 \pm 3,7$ UH, $p=0,313$).

Estos resultados podrían ser debidos a la limitación de no disponer de un programa desarrollado de densitometría pulmonar; que, por ejemplo, permitiría realizar una clasificación de las áreas de enfisema con un tamaño mínimo para su cuantificación previamente a la umbralización, y de esta forma se obviarían esas áreas de apenas

algunos píxeles de extensión que no tienen una interpretación desde el punto de vista de la patología pulmonar. Esto permitiría resolver el problema planteado por las pequeñas áreas de bajas UH sin significado patológico claro, - ya que en sujetos normales aparecen hasta un 3% de pequeñas áreas consistiendo de 1 a 3 píxeles para densidades de -950 UH y hasta un 10% para densidades de -910 UH¹⁸². También Irion et al ¹⁰⁸ estudiando específicamente la densidad pulmonar de sujetos no fumadores sanos, aprecian la existencia de áreas “enfisematosas” (de menos de -950 UH) en esta población. Consideran que se trata de zonas de espacios aéreos distales hiperexpandidos, sin clara pérdida de tejido pulmonar, y esto refuerza la necesidad de establecer valores normales de referencia para detectar el enfisema en fases precoces ¹⁰⁸. Consideramos, que si se aplicara tal y como hemos comentado anteriormente un método de análisis que no contabilizara las pequeñas áreas focales de baja atenuación valorando el tamaño de las áreas, se podría eliminar su influencia sobre la valoración de la densidad pulmonar, tal y como utilizan Zaporozhan et al ¹⁶⁷ que eliminan los agrupamientos de píxeles de baja atenuación (o “clusters”) de menos de 2 mm³. Pero estos análisis tan sofisticados aún se están desarrollando, y desconocemos tanto su extensión a ámbitos hospitalarios, su precio, su disponibilidad, su compatibilidad con las distintas casas comerciales de TC, y su tiempo de empleo. Este factor tiempo también merece prestarle atención, ya que cuando se realizan medidas de densitometría pulmonar con programas de post-procesado (tanto semiautomáticos, como en menor medida, automáticos), tienen un tiempo medio de operación bastante elevado. Por ejemplo, en los programas más usados en la literatura el Pulmo y Volumen requieren 105 y 59 minutos sobre todo por la necesidad de corrección manual de la segmentación pulmonar ¹⁸³. En la práctica clínica, disponer de tanto tiempo para

valorar la densidad pulmonar sería irrealizable en nuestro medio. El sistema que empleamos en este estudio, “el density masking”, únicamente consume aproximadamente unos 15 minutos de trabajo en consola, dando automáticamente los valores de DMP del área trazada entre esos niveles umbrales seleccionados, y no necesitando de *software* complementario, trabajando con el equipo habitual del scáner. Además, visualmente sí que se aprecia una significativa diferencia, sobre todo porque no se eliminan los escasos píxeles de bajo nivel de atenuación en los no fumadores. Se pueden comparar las diferencias que hay en las áreas de baja atenuación del pulmón de sujetos fumadores entre la inspiración y la espiración y lo poco que se modifican en relación con lo que sucede en sujetos no fumadores (fig.50)

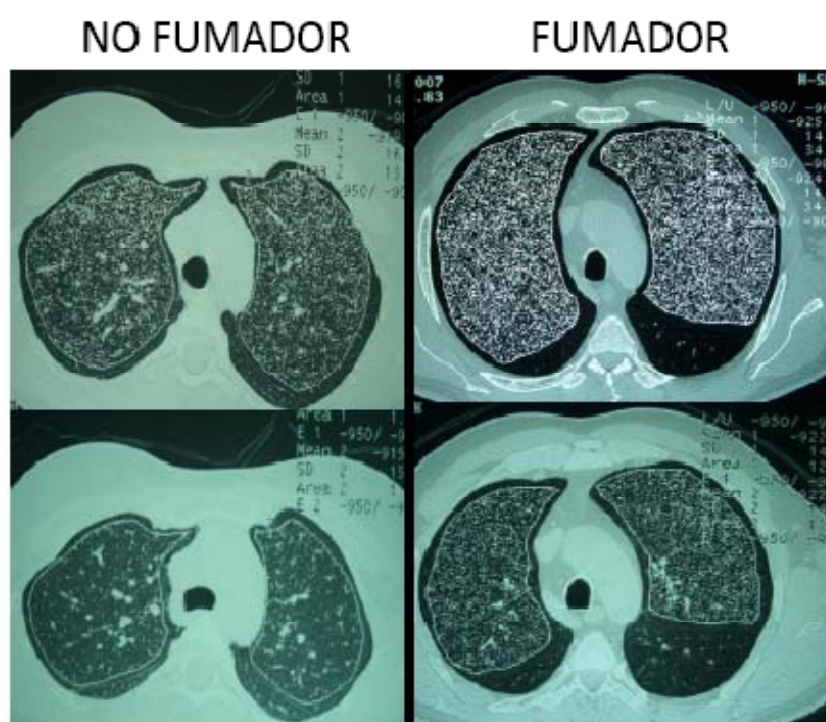


Figura 50. Estudio en inspiración y en espiración de los LL.SS. de densitometría pulmonar con nivel umbral utilizado de (-950/-900) UH, de un caso control (a,c) y un fumador sano (b,d) . Se aprecia un mayor número de píxeles resaltados en el paciente

fumador, tanto en inspiración como en espiración que un control no fumador (de la misma cohorte de edad).

Tampoco hay diferencias entre la DMP de los LL.SS. en espiración de los fumadores, de $-918,7 \pm 3,5$ UH y de los no fumadores, de $-917,7 \pm 3$ UH ($p=0,264$). Lo mismo sucede con la DMP de los LL.II. en espiración ($-919,6 \pm 3,6$ vs. $-918,2 \pm 2,7$, $p = 0,112$).

Al igual que sucedía con el nivel umbral de $(-1024/-800)$ UH , los cocientes entre la DMP en espiración e inspiración son mayores en fumadores que en no fumadores, tanto en los lóbulos superiores como en los inferiores. Este hallazgo refleja que en los fumadores existe una menor diferencia entre las densidades pulmonares en espiración /inspiración por un menor cambio del nivel de atenuación entre la inspiración y la espiración, lo que podría considerarse un reflejo de hiperinsuflación pese a no evidenciarse todavía una limitación al flujo espiratorio. O'Donnell¹⁷³, propone que el cociente entre la DMP espiratoria e inspiratoria permite una evaluación indirecta del atrapamiento aéreo y de la disfunción de las vías aéreas y eso aporta una explicación para la mayor correlación entre los parámetros espirométricos y de TCAR espiratorio.

Los datos obtenidos en nuestro estudio también son concordantes con el estudio de Matsuoka et al¹⁰⁹ quienes concluyeron que su método de emparejar dos estudios de TC e inspiración y en espiración utilizando un umbral igual que el nuestro, de $(-950/-900)$ UH, es útil para la evaluación cuantitativa de atrapamiento aéreo en pacientes con EPOC sin la influencia del enfisema. Aunque en un estudio posterior por parte de los mismos autores ¹¹⁰ comentan que la EPOC es un fenómeno dinámico relacionado con

enfermedad de vía aérea pequeña como con un aumento de la distensibilidad pulmonar por destrucción enfisematosa parenquimatosas, sus resultados sugieren que la extensión del enfisema no es la mayor causa de limitación del flujo aéreo en el EPOC. Gevenois et al ¹⁸⁴ también aprecian que los valores obtenidos en TC en espiración reflejan más el componente de atrapamiento aéreo de destrucción parenquimatosas.

2) Sexo, edad y características antropométricas:

Con la edad, se produce una disminución fisiológica de muchos parámetros de función respiratoria, como el FEV₁ y el FEV₁/FVC. Esto también se traduce a nivel morfológico, con un aumento progresivo de los espacios aéreos (o menor superficie alveolar) en relación con el envejecimiento, normal y fisiológico ¹⁸⁵, y esto se tendría que apreciar en los estudios de densitometría pulmonar. En nuestro estudio, encontramos tanto con el umbral de (-1024/-800) UH como con el umbral de (-950/-900) UH, una relación inversamente proporcional entre la DMP y la edad.

Se ha descrito una relación inversa entre la edad y los valores de densidad pulmonar ¹⁸⁶ aunque esta relación es con el área relativa de densidad menor de -950 UH, pero no con la DMP. Grydeland et al ¹⁶¹ también aprecian un aumento del área relativa pulmonar con densidad menor de -950 UH en relación con la edad.

Durante cinco años de seguimiento, Sojeima et al ¹⁶⁶ tampoco encuentran cambios en la DMP de lóbulos superiores, tanto de fumadores sanos como de no fumadores, aunque estas diferencias sí existen en los lóbulos inferiores. Además, comprobaron que en los fumadores existe una relación inversa entre la medida de

densidad “el área relativa de pulmón con UH de baja atenuación” (%LAA) en los LL.SS. y con los dos grupos en LL.II. sugiriendo que esta medida es el parámetro más sensible de TC para detectar el fenómeno del envejecimiento en el pulmón ¹⁶⁶, aunque ellos tampoco sometieron a la medida de la DMP a un efecto umbral. Smit et al ¹⁸⁰ también encuentran una disminución del nivel de atenuación con la edad en su serie de “jóvenes”, pero únicamente en las DMP en espiración, a diferencia de nuestro estudio que encontramos mayor relación inversa con los valores de inspiración que en espiración. También se observa una fuerte correlación entre el coeficiente de difusión (ADC) en la RM y la edad, apreciando Fain et al ¹⁸¹ un aumento de la difusión con la edad de sus sujetos.

En nuestro estudio, ninguna medida de densidad muestra relación significativa con la talla, peso e IMC, ni tampoco se encontraron diferencias significativas entre el sexo y las DMP con estos niveles umbrales. Gevenois et al ¹⁸⁶ tampoco encontraron diferencias entre sexos en pacientes no fumadores, así como Smit et al ¹⁸⁰ tanto en fumadores sanos como en no fumadores.

En pacientes con EPOC, sin embargo, se sabe que existen diferencias significativas entre ambos sexos, postulando que las mujeres podrán ser más susceptibles al humo de tabaco y desarrollar precozmente una EPOC, aunque hay otros autores que no están muy de acuerdo con esta afirmación ¹⁸⁷. Sin embargo, Martínez et al ¹⁸⁸ comparando a pacientes con EPOC grave, identificaron diferencias significativas, observando que las mujeres tienen una menor extensión de enfisema que los hombres. A una conclusión similar llegan Camp et al ¹⁸⁷, que después de ajustar sus resultados a diversas covariables como el peso o paquetes x año también aprecian que

los varones fumadores tienen más enfisema que las mujeres. En un estudio de Grydenland et al ¹⁶¹, que incluía a 463 pacientes con EPOC de distintos estadios y a 431 controles, todos ellos fumadores, se demostró una diferencia significativa de los valores de la densidad pulmonar entre ambos sexos, con mayor enfisema en hombres que en mujeres, aún sin tener evidencia funcional de EPOC.

3) Relación entre la DMP y la intensidad del tabaquismo

Con el umbral de (-1024/-800) UH -salvo con la DMP en LL.SS. en inspiración- se ha visto una relación inversamente proporcional entre la DMP de LL.II. en inspiración con el nº de paquetes/año y con el índice de Brinkman, pero es más importante la relación inversamente proporcional apreciada entre la DMP de LL.SS. y de LL.II. en espiración, con las tres medidas de cuantificación del consumo tabáquico (que son el número cigarrillos x día, paquetes x año y el índice de Brinkman).

Este resultado es muy relevante, ya que incide en la importancia de obtener el estudio en inspiración y en espiración (por la mayor correlación que existe en los valores de la espiración), y porque refleja que existe una repercusión del tabaco sobre el parénquima pulmonar, proporcional al grado de su consumo y que además es medible, apreciable; a más cantidad de tabaco, más valores negativos, más componente de áreas de baja atenuación tienen esos sujetos. Y además, esta repercusión radiológica es anterior a la alteración de parámetros funcionales, aunque también en nuestro estudio se ha apreciado diferencias significativas entre estos parámetros entre los fumadores sanos y los no fumadores.

Son varios los estudios que también aprecian una relación entre la presencia de enfisema y el número de paquetes x año (Ueda et al¹⁸⁹, Hatayama et al¹⁴⁶ aunque no diferencian entre fumadores sanos o con EPOC). Sin embargo, Smit et al¹⁸⁰ no encuentran esta relación en su estudio con fumadores sanos y les sorprende negativamente, pero lo justifican por su nivel umbral elegido (-900 UH). Comentan que si hubiesen elegido un umbral de -950 UH habría sido más apropiado para detectar mínimos signos de pérdida de tejido alveolar. A mitad de camino se encuentran Grydeland et al¹⁶¹, que sí que encuentran una relación entre el número de paquetes año y el aumento de índice de enfisema (medido por tanto por ciento de área de por debajo de -950 UH de nivel de atenuación pulmonar) en sus pacientes con EPOC, pero no en los pacientes fumadores sin criterios de EPOC.

Este hallazgo de correlación entre la intensidad del tabaquismo y el menor nivel de atenuación pulmonar se confirma con la comparación entre los pacientes fumadores con un *Smoking Index* mayor de 650 del Índice de Brinkman, que reflejaba una intensidad del tabaquismo alta y los que tienen un *Smoking Index* menor y sus respectivas DMP de los LL.II. en inspiración. Pero sobretodo con la DMP de los LL.SS. y LL.II. en espiración, volviendo a poner de relieve la diferente información que aporta la densitometría pulmonar en inspiración o en espiración. Kubo et al¹⁹⁰ también diferenciaron a fumadores con un índice de Brinkman de más de 600 entre no fumadores y fumadores con índice de Brinkman menor de 600, tanto mediante un índice visual de enfisema en inspiración como el cociente (también visual) de espiración /inspiración; posteriormente, dividieron a los pacientes fumadores en tres subgrupos (unos con pruebas funcionales normales (B1), otros con un factor de

transferencia de CO (TLCO) alterado pero con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) y volumen residual (RV) normales (B2), y otros con FEV_1 y/o RV alterados y TLCO normal (B3)) encontrando que los valores de E/I eran significativamente mayores en B2 y B3 que en grupo de no fumadores y B1, pero que la visualización de enfisema en inspiración no era capaz de diferenciar el grupo B2 de los no fumadores ni de B1, lo que traduce que el ratio E/I y las medidas en espiración son capaces de detectar la obstrucción de vía aérea y la hiperinsuflación así como el componente de destrucción enfisematosa del parénquima pulmonar, mientras que las medidas en inspiración no detectan esa obstrucción e hiperinsuflación.

Sin embargo, con el umbral de (-950/-900) UH no se ha encontrado relación alguna entre el consumo tabáquico (ya sea con el número de cigarrillos/día, paquetes x año o el índice de Brinkman) y la DMP. La explicación podría ser la exclusión de los valores de atenuación pulmonar más negativos que son los que contribuyen a esa diferencia, al ser los que reflejan las áreas de pulmón más dañadas por el tabaco y las que muestran, con su mayor negatividad, el componente de afectación de la vía aérea pequeña.

No se ha encontrado una relación entre las distintas DMP con ambos umbrales de atenuación pulmonar y la motivación de dejar de fumar medido por el test de Richmond. Tampoco existe una asociación con la dependencia psicológica-conductual medido con el test de Glover-Nilson ni con la dependencia nicotínica medida por el test de Fagerström. Este dato es significativo, dado que nuestros pacientes mostraban

un nivel de dependencia de la nicotina moderada-grave, acorde con el perfil de fumadores que acuden a las consultas de deshabituación tabáquica¹⁹¹ pero aún así no existe relación con la DMP. Este resultado se ha visto apoyado por Kim et al¹⁹² quienes, aparte de no encontrar diferencias significativas entre fumadores sanos y pacientes fumadores con EPOC y su grado de dependencia nicotínica, tampoco aprecian una relación entre la gravedad del enfisema y del atrapamiento aéreo medido por densitometría pulmonar y la gravedad de la dependencia nicotínica, por lo que concluyen que con menos dependencia nicotínica se observan más cambios pulmonares secundarios al tabaco. Una de las justificaciones que proponen para explicar estos hallazgos resulta particularmente atractiva. En pacientes con más dependencia nicotínica y con mayor consumo de tabaco podría existir un “aumento del nivel de atenuación” por la mayor irritación del humo que produce un aumento de la inflamación con acúmulo de moco y de células¹⁹². No obstante, todavía existe poca información sobre este campo y se necesitan más estudios que clarifiquen el significado clínico de las áreas de baja atenuación en fumadores. En un estudio longitudinal con seguimiento de fumadores durante cinco años, Sojeima et al¹⁶⁶ también encuentran un dato que apoya esta justificación. Describen un aumento de la densidad pulmonar en inspiración en campos medios y en LL.II. y relacionan el deterioro acelerado del FEV₁ con un aumento de alteraciones enfisematosas en los LL.SS. y por mayor inflamación bronquiolar en los campos medios y LL.II. Creemos que la respuesta es simplemente que el tabaco tiene, como agente patógeno, dos dianas de actuación sobre dos órganos diferentes; sobre el cerebro, produciendo la “tabacosis psicológica”, creando al individuo una dependencia tanto física como conductual y social y sobre la vía aérea y las estructuras pulmonares más terminales, los alveolos.

4) Relación entre la DMP y los parámetros funcionales

El cociente de la densidad de atenuación de lóbulos superiores y lóbulos inferiores en inspiración alcanza, aunque leve, una relación inversamente proporcional con el cociente FEV_1/FVC tanto para el rango (-1024/-800) UH, como para el rango (-950/-900) UH. Además, con este último rango, también se relaciona con el FEV_1 , que constituye junto con el cociente el principal índice de obstrucción al flujo aéreo¹⁷⁹.

Estos resultados están en concordancia con la mayor predisposición a los cambios enfisematosos pulmonares secundarios al hábito tabáquico en los LL.SS.¹⁶⁶, ya que cuanto más negativo sea el valor en los LL.SS. en relación con los LL.II., mayor es este ratio, y al tener una relación inversamente proporcional menor es el valor del cociente FEV_1/FVC . Concuerda así la peor función pulmonar del paciente con la “mayor alteración radiológica pulmonar” predominante en campos superiores. Hatayama et al¹⁴⁶ también aprecian que a medida que progresaba el índice de enfisema, que medían con TCAR, también disminuía el FEV_1/FVC de sus sujetos, la mayoría fumadores sanos. Consideran que ese hallazgo refleja la existencia de un daño pulmonar en bastantes fumadores sin EPOC y que existe una asociación precoz entre el tabaco y la enfermedad de vía aérea distal, aunque no está claro si estos pacientes desarrollarán posteriormente criterios de EPOC¹⁴⁶. También sugieren que podría tener utilidad clínica mostrar a los pacientes las imágenes obtenidas para estimularlos a dejar el hábito tabáquico. Aunque las diferencias cuantitativas en la DMP sean estadísticamente

débiles, las diferencias cualitativas visuales entre un no fumador y un fumador “sano” son llamativas, como ya hemos mostrado anteriormente con un ejemplo (figura 50). Consideramos que el análisis de la capacidad de las pruebas de imágenes como instrumento de refuerzo y apoyo para cesación del hábito, junto con otras medidas antitabáquicas, constituye una atractiva línea de investigación futura. De hecho, ya se está analizando el impacto de esta medida sobre la tasa de éxito de los intentos de deshabitación¹⁴⁶. Creemos que es una vía de investigación abierta por este trabajo también en nuestro ámbito hospitalario dentro de la consulta de deshabitación tabáquica.

Con respecto a los volúmenes pulmonares estáticos, con el umbral de (-1024/-800) UH, la densidad pulmonar de lóbulos inferiores en inspiración se relaciona de forma directamente proporcional con el volumen residual. A más volumen residual, se aprecia una mayor densidad en los LL.II. Este resultado es concordante con el estudio de Sojeima et al¹⁶⁶, que también encuentra una relación con las medidas de densidad en inspiración en los LL.II. y el volumen residual; pero es difícilmente justificable, ya que esperaríamos lo contrario, que en los LL.II. por su menor “encorsetamiento” en la caja torácica que los LL.SS., pueden mostrar mayor capacidad de “distensibilidad”, de atrapamiento aéreo e insuflación en la inspiración. Se podría justificar otra vez, por esa teoría de Kim et al¹⁹² del “aumento del nivel de atenuación” por el aumento de la inflamación con acúmulo de moco y de células, también compartido por Sojeima et al¹⁶⁶, por un aumento de la densidad pulmonar en inspiración en campos medios y en LL.II. y también por la mayor inflamación bronquiolar en los campos medios y LL.II.

Con otra medida de hiperinsuflación pulmonar como es la capacidad pulmonar total (TLC), se aprecia una similar relación directa significativa con la densidad pulmonar de los lóbulos inferiores en espiración. Es decir, a mayor TLC, mayor densidad en LL.II., Hallazgo que también se podría justificar a partir de las ya mencionadas teorías de Kim et al¹⁹² y de Sojima et al¹⁶⁶.

Se aprecia, así mismo, una relación entre el volumen residual y el cociente entre la densidad de atenuación de lóbulos superiores e inferiores en inspiración. Se podría considerar que la repercusión de los cambios enfisematosos, que es más intensa en lóbulos superiores, podría dañar la capacidad de retracción pulmonar, de forma que aumenten más los espacios alveolares en lóbulos superiores que en inferiores. De esta forma, se justificaría la menor densidad pulmonar de los campos superiores y su relación directamente proporcional con el volumen residual. Esta relación directa también la hemos obtenido entre la capacidad pulmonar total con esta misma medida, el cociente entre la densidad de atenuación de lóbulos superiores e inferiores en inspiración, que es concordante con el resultado de la relación entre el volumen residual y el mismo cociente, ya que ambos parámetros podrían considerarse indicadores indirectos de atrapamiento aéreo e hiperinsuflación pulmonar.

El cociente entre la densidad de atenuación en espiración e inspiración de lóbulos inferiores mantiene una relación inversamente proporcional el factor de transferencia de CO. Este hallazgo resulta llamativo, ya que cuanto mejor capacidad de espiración

tenga el sujeto, cuanto menos aire retenga, menor es el ratio E/I y mayor capacidad de difusión del CO tiene. Aunque el TLCO es una medida de transferencia gaseosa¹⁷⁹, Soejima et al¹⁶⁶ también describen que los valores de TLCO están más ligados con parámetros pulmonares en espiración que en inspiración, circunstancia que no cabría esperar a priori, puesto que se considera que la TLCO refleja la extensión del enfisema por la destrucción en el acino. Pero Yamaguchi et al¹⁹³ encontraron que en los pacientes con EPOC, la difusión estaba significativamente influenciada por las alteraciones de la vía aérea que producen un aumento sobre todo de la obstrucción de la ventilación. Es obvio, que una disminución de la capacidad ventilatoria limita el aporte y la renovación de los gases alveolares y puede llegar a constituir un factor limitante para la transferencia gaseosa. Estas apreciaciones concuerdan con nuestros resultados y con los de Soejima et al¹⁶⁶. Como la obstrucción al flujo aéreo está exagerada en la espiración profunda, y esta información está incluida en las imágenes de TC en espiración, no es descabellado suponer que el valor de la TLCO está conectado con valores de TC en espiración, al igual que sucede, por ejemplo, con el FEV₁. Otros trabajos también encuentran que los estudios en espiración obtienen mejor correlación con pruebas de función pulmonar en pacientes con enfisema que los resultados obtenidos por TC inspiratorias^{167,173}, y que el cociente E/I permite una evaluación indirecta del atrapamiento aéreo y de la disfunción de vías aéreas pequeñas.

A diferencia de nuestros hallazgos, Soejima et al¹⁶⁶ describen una mayor relación del TLCO con la densidad de atenuación de los lóbulos superiores en espiración, lo que consideran refleja una mayor destrucción de espacios aéreos. Sin embargo, también identifican dicha relación en los LL.II., lo que resulta más congruente con nuestros

propios datos así como con otros estudios¹⁹⁴ donde también predomina el componente de atrapamiento aéreo en LL.II.

Por el contrario, para el umbral de (-950/-900) UH, únicamente se apreció una relación inversa, entre el cociente entre la densidad de atenuación en espiración/inspiración de lóbulos superiores y el cociente entre la capacidad residual funcional y la capacidad pulmonar total, aunque este hallazgo resulta difícil de justificar.

Nuestros resultados de correlación entre las DMP y las pruebas funcionales, aún con relaciones significativas, son bastante débiles si los comparamos con la literatura sin contar las medidas en espiración, donde sí obtenemos unos valores apreciables. No obstante, consideramos conveniente establecer dos consideraciones. En la mayor parte de estos estudios realizados hasta la fecha, se han incluido fumadores que ya han desarrollado una EPOC grave^{163,167}, mientras que nosotros hemos pretendido analizar de forma más precoz el impacto del tabaquismo, seleccionando fumadores con unos parámetros funcionales todavía dentro de los márgenes de referencia. Un estudio previo, también ha identificado la existencia de relación entre algunas pruebas funcionales y el ADC, mediante RM, de fumadores asintomáticos¹⁸¹, aunque su escaso tamaño (11 sujetos) limita su interpretación.

También es conveniente considerar que pocos estudios diferencian entre las DMP de ambos lóbulos, midiendo el cómputo de valores densitométricos en global de todo el pulmón y así correlacionándolo con los parámetros funcionales. Creemos que para entender la fisiopatología de la incipiente alteración parenquimatosa pulmonar es

necesario un acercamiento más específico, intentado bajar un escalón más en el entendimiento de la cascada de acontecimientos que suceden cuando el humo de tabaco incide sobre tantas estructuras interrelacionadas unas con otras pero con tantas variables como su tamaño (vía aérea pequeña o grande, con dilatación luminal o engrosamiento parietal), localización (central o periférica, en LL.SS. o en LL.II.), naturaleza (vascular, conducto aéreo, septo, acino-alveolo...), susceptibilidad personal, o tipología de adicción, entre otros. Por dichos motivos, hemos preferido intentar determinar la diferente aportación de los lóbulos superiores e inferiores a la clínica y deterioro funcional del fumador a costa de una mayor “dispersión” de datos, que limite la potencia de los análisis de relación.

5) Deterioro anual de la función pulmonar

Consideramos que uno de los hallazgos más relevantes desde un punto de vista clínico de nuestro estudio es la identificación de la capacidad de predicción de la DMP del deterioro anual de la función pulmonar en los fumadores activos. En este subgrupo de fumadores, el deterioro anual de la FVC y del FEV_1 se relaciona con múltiples medida de densidad de atenuación. Con el umbral de (-1024/-800) UH, se identifican relaciones significativas con las DMP en espiración, con los cocientes espiración/inspiración de ambos lóbulos y con el cociente entre las densidades de los lóbulos superiores e inferiores, también en espiración. Con respecto al umbral de (-950/-900) UH, también se apreciaron relaciones significativas entre las diferentes medidas de densidades pulmonares, principalmente en espiración, y el deterioro anual

de la FVC y del FEV₁ , aunque de menor magnitud con respecto a las medidas obtenidas con el umbral de (-1024/-800) UH.

Esta preponderancia de mayor relación con las medidas en espiración y la evolución de estos parámetros es un hecho que nos lleva a considerar la importante influencia de la vía aérea pequeña en la patogénesis de la EPOC¹⁷³. Aunque todavía no se sabe si la disfunción de la vía aérea periférica está determinada principalmente por destrucción enfisematosa o por remodelación de la vía pequeña, ya que a lo mejor el componente enfisematoso muy sutil no está siendo detectado por medio de la densitometría pulmonar, y que sin embargo esté contribuyendo a la disfunción de la vía periférica, tal y como recalcan O'Donnell et al¹⁷³. Porque el sitio de obstrucción principal de la EPOC son las vías aéreas pequeñas es un hecho, así como que el término de “enfermedad de vía aérea pequeña” se esté usando en referencia a las anomalías ocurridas secundariamente al humo de tabaco en este mismo contexto¹⁹⁵.

Generalmente, el FEV₁ declina con la edad, a partir de los 25 a 30 años, a un ritmo aproximado de 30 ml/ año (de 20 ml en la edad media a los 38 ml a partir de los 65 años), probablemente por la asociación de cambios relacionados con la edad en el parénquima pulmonar, la caja torácica y la musculatura. Pero se sabe que los fumadores tienen un descenso acelerado del FEV₁ en relación con los no fumadores, con una pérdida de aproximadamente 50ml/año. Esta cifra sin embargo es muy variable, porque hay que tener en cuenta otros factores influyentes, como la cantidad de tabaco consumida y la gran variabilidad personal que refleja factores genéticos u otros factores ambientales sobre ello. La pérdida acelerada de función pulmonar (de 120 ml/año) no solamente es un predictor de la morbilidad, mortalidad y de tasa de hospitalización, si

no que se ha relacionado con patrones de biomarcadores en plasma y podría indicar un fenotipo distinto en la EPOC¹⁹⁶. Detectar precozmente a estos individuos que muestran una pérdida acelerada de función pulmonar sería una herramienta muy útil en programas de deshabituación tabáquica para intervenciones más agresivas y mayores seguimientos o controles que pacientes fumadores no en riesgo.

Por lo que para intentar detectar a esta población de fumadores más susceptibles, la densidad pulmonar media de lóbulos superiores en espiración [rango (-1024/-800) UH] fue seleccionada como variable independiente relacionada tanto con el deterioro anual del FEV₁ como para detectar un deterioro acelerado del FEV₁, considerando como tal una tasa de deterioro anual superior a 120 ml/año. Que la medida de DMP en espiración sea la medida más relacionada con el deterioro acelerado del FEV₁, va en concordancia con que la extensión del enfisema no es la mayor causa de limitación del flujo aéreo en la EPOC¹⁰⁹ sino que el componente de remodelación de la vía aérea, tal y como hemos comentado anteriormente, tiene mucho que aportar.

El análisis de los diferentes puntos de corte de la densidad pulmonar media de lóbulos superiores en espiración permitió identificar que el valor de -878 UH alcanza la mayor rentabilidad diagnóstica para identificar un deterioro acelerado del FEV₁ en aquellos fumadores que se mantienen activos. Yuan et al¹⁹⁷ también lograron identificar a fumadores “sanos” con un deterioro acelerado del FEV₁ mediante la medición cuantitativa por TC del área de “sobreinsuflación” pulmonar, un método diferente al nuestro (realizado únicamente en inspiración) pero que también traduce el componente de “hiperinsuflación”. Ellos no encontraron esta relación con medidas típicas de enfisema pulmonar (como el porcentaje de área de bajo nivel de atenuación), por lo

que aseguran que la dilatación y destrucción de bronquiolos respiratorios, que es lo que define el enfisema centrolobular, la forma más común de enfisema en fumadores está predicha por la patología en los bronquiolos terminales y preterminales. El predominio del componente de hiperinsuflación tanto en su estudio como en nuestros resultados, podría suponer un reflejo precoz de la pérdida de retracción elástica del tejido intercambiador de gas o del incremento de la resistencia en vías aéreas conductivas terminales por procesos inflamatorios y remodelamiento tisular. Ambos procesos pueden preceder a la verdadera destrucción enfisematosa¹⁹⁷.

Ya se ha aceptado el uso de la TC en estudios para elucidar la historia natural de enfisema y también como herramienta para evaluar la progresión del enfisema¹⁰⁵. La información obtenida en la TC densitométrica, también se ha valorado como herramienta útil para detectar a individuos que se beneficien de intervenciones más agresivas para dejar el hábito tabáquico, tanto porque su resultado se asocia a una mayor susceptibilidad¹⁹⁸ o a un peor pronóstico de neoplasia de pulmón¹⁸⁹ como por suponer un indicador de mayor riesgo de desarrollar EPOC. En ambos casos, resulta crucial un crucial el cese del hábito tabáquico^{199,200}. La información aportada por el análisis de densidades proporciona nuevos datos para la mejor interpretación de la patogenia del daño pulmonar originado por el tabaco y su progresión hacia una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pero además podría constituir un instrumento eficaz para seleccionar a fumadores de riesgo y, mediante programas de intervención multidisciplinarios, potenciar el abandono del hábito tabáquico.

VI CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Se identifican diferencias cuantitativas en la atenuación pulmonar en espiración, medida con tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), entre fumadores sanos y no fumadores. En fumadores activos sin criterios espirométricos de EPOC, el análisis de la atenuación pulmonar permite demostrar la existencia de un componente de atrapamiento aéreo. La hiperinsuflación secundaria a la alteración de vía aérea pequeña, ya sea por aumento de su colapsabilidad por la alteración parenquimatosa o por remodelación de sus paredes, es más precoz e influyente en los incipientes cambios radiológicos que las regiones enfisematosas de bajo nivel de atenuación.
2. La densitometría pulmonar permite apreciar la influencia de la edad sobre el parénquima pulmonar.
3. Se demuestra la existencia de una relación dosis-dependiente entre la disminución de la atenuación pulmonar y el consumo de tabaco. Es decir, existe un menor nivel de atenuación pulmonar en los fumadores más graves.
4. En los fumadores sin limitación al flujo aéreo ya se aprecia una relación, aunque débil, entre la densidad media pulmonar y diversos parámetros funcionales respiratorios. Los volúmenes dinámicos y estáticos presentan una mayor relación con la densidad de los lóbulos superiores en inspiración, mientras que los lóbulos inferiores se relacionan más con indicadores de atrapamiento aéreo.

-
5. La capacidad de difusión pulmonar se relaciona con el cociente de la densidad media pulmonar de lóbulos inferiores entre espiración e inspiración. Esto sugiere que podría indicar el desarrollo de una obstrucción incipiente más que la destrucción del tejido alveolar en fases pre-enfisematosas.
 6. El valor de corte de -878 UH como densidad pulmonar media de los lóbulos superiores en espiración puede permitir identificar a aquellos fumadores activos que experimentarán un deterioro acelerado de la función pulmonar si continúan fumando.
 7. Los dos umbrales evaluados (-1024/-800) UH y (-950/-900) UH resultan válidos para distinguir, en espiración, entre fumadores sanos y no fumadores, con una relación significativa entre ellos. En ambos casos, son aplicables a una prueba radiológica con relativa baja dosis de radiación, fácil, asequible, rápida y no dependiente del operador.

VII BIBLIOGRAFÍA

-
1. Banegas Banegas JR, Díez-Gañán L, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología del tabaquismo. Morbi-Mortalidad. En: Jiménez Ruiz CA, Fagerström KO, eds. Tratado de tabaquismo. Madrid, Grupo Aula Médica, 2005: 11-27
 2. Salvador-Llivina T. Condicionantes del consumo del tabaco en España. En Becoña E (Coord) Libro blanco de prevención del tabaquismo. Barcelona: Glosa Ediciones, 1998: 215-241.
 3. Córdoba García R, Salinas Ariz M, Santolaria López MA. Composición de la planta y del humo del tabaco. En: Jiménez Ruiz CA, Fagerström KO, eds. Tratado de tabaquismo. Madrid, Grupo Aula Médica, 2005: 75-87
 4. The metabolism of nicotine. School of Chemistry. University of Bristol. Disponible en: <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/nicotine/E-metabolisme.html> [último acceso: 3 de noviembre de 2010]
 5. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. Nature. 2008; 3:633-7
 6. Ming D, Bursmeister M. New insights into the genetics of addiction. Nat Rev Genet 2009;10:225-231
 7. Micó JA, Moreno Brea R; Roca Vinardell A, et al. Neurobiología de la adicción a nicotina Prev Tab 2000; 2:101-105
 8. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ et al. Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. June 2000
 9. Jiménez Treviño L, Bascarán Fernández MT, García-Portilla González MP et al. La nicotina como droga. Adicciones 2004;16:143-153
 10. Becoña Iglesias E, Lorenzo Pontevedra MC. Evaluación de la conducta de fumar. Adicciones 2004;16: 201-216
 11. De Granda Orive JI. El tabaquismo como enfermedad adictiva crónica. En: Jiménez Ruiz CA, Fagerström KO, eds. Tratado de tabaquismo. Madrid, Grupo Aula Médica, 2005: 89-106
 12. Lekuona Goya I, Salcedo Arruti A, Morillas Bueno M et al. Tabaco y enfermedad arterial no coronaria. Intervenciones para el abandono del hábito tabáquico Rev Esp Cardiol Supl. 2009;9:39D-48D
 13. González-Enríquez J, Salvador-Llivina T, López-Nicolás A et al. Morbilidad, mortalidad y costes sanitarios evitables mediante una estrategia de tratamiento del tabaquismo en España. Gac Sanit 2002;16: 308-17

-
14. Hernández-García I, Sáenz-González MC, González-Celador R. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en el año 2006. *An Sist Sanit Navarr* 2010; 33: 23-33
 15. Sánchez Agudo L. Introducción. En Sánchez Agudo, Actualización de tratamiento del tabaquismo. Guía US of Health and Human Services en nuestro entorno. Sánchez Agudo L. Editor. Monografías en Neumología. Ed Neumología y Salud 2010;1:11-14
 16. Tomar SL, Husten CG, Manley MW. Do dentists and physicians advise tobacco users to quit? *J Am Dent Assoc.* 1996;127:259-65
 17. Denny J, Ginsberg S, Papp D et al. Hospital initiatives in promoting smoking cessation: a survey of internet and hospital-based programs targeted at consumers. *Chest* 2002;122: 692-698
 18. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MC: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service May.2008
 19. Hudson NL, Mannino DM. Tobacco use: a chronic illness?. *J Community Health* 2010; 35: 549-553.
 20. Gritz ER, Dresler CD, Sarna L. Smoking: the missing drug interaction in oncology clinical trials. *Cancer Epidemiol Bio Markers Prev.* 2005;14:2287-2293
 21. Gritz ER, Cororve Fingeret M, Vidrine DM et al. Successes and Failures of the teachable moment: smoking cessation in cancer patients. *Cancer* 2006;106: 17-27
 22. Ostroff JS, Jacobsen PB, Moadel AB. Prevalence and predictors of continued tobacco use after treatment of patients with head and neck cancer. *Cancer* 1995 15;75:569-76.
 23. Infante C, Rubio-Colavida JM. La prevalencia del consumo de tabaco en España. *Adicciones* 2004;16: 59-73
 24. Encuesta Europea de Salud en España. Avance de resultados del segundo y tercer trimestre de 2009. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np582.pdf> [último acceso: 20 de octubre de 2010].
 25. Encuesta domiciliaria sobre alcohol y drogas en España (EDADES), 1995-2007. Plan Nacional sobre drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/estudios/home.htm> [último acceso: 28 de octubre de 2010]

-
26. Boyle P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the Recommendations of European Cancer Expert Consensus Meeting, Helsinki, October 1996. *Lung Cancer* 1997;171: 1-60
 27. De Lucas Ramos P, De Miguel Díez J, Rodríguez González-Moro JM. Consumo de tabaco y patología pulmonar no tumoral. En: Jiménez Ruiz CA, Fagerström KO, eds. *Tratado de tabaquismo*. Madrid, Grupo Aula Médica, 2005:119-127
 28. Vassallo R, Ryu JH. Tobacco smoke-related diffuse lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:643-50
 29. Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 2000;21:121-37
 30. Schiess R, Senn O, Fischler M et al. Tobacco smoke: a risk factor for pulmonary arterial hypertension? A case control study. *Chest* 2010; 138:1086-1092.
 31. Rabe K, Hurd S, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-555
 32. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-2107
 33. Bernard S LeBlanc P, Whittom F et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:629-34
 34. Rennard S, Barnes P. Pathogenesis of COPD. En Barnes, Dreze, Rennard, Thomson, *Asthma and COPD. Basic Mechanisms and Clinical management*. Bath: Elsevier Science Imprint 2002:361-379
 35. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG et al. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:195-205
 36. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1997;1:1645-1648
 37. Speletas M, Merentiti V, Kostikas K et al. Association of TLR4-T399I polymorphism with chronic obstructive pulmonary disease in smokers. *Clin Dev Immunol* 2009;2009:260286.
 38. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43
 39. Salvi S, Barnes PJ. Is exposure to biomass smoke the biggest risk factor for COPD globally? *Chest*. 2010 Jul;138: 3-6

-
40. Svanes C, Sunyer J, Plana E et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:14-20
 41. Taraseviciene-Stewart L, Voelkel NF. Molecular pathogenesis of emphysema *J Clin Invest*. 2008;118:394-402.
 42. Kim WJ, Hoffman E, Reilly J et al. Association of COPD candidate genes with CT emphysema and airway phenotypes in severe COPD. *Eur Respir J* 2011;37:39-43
 43. Cha SI, Kang HG, Choi JE et al. SERPINE2 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci* 2009;24:1119-25.
 44. Hizawa N. Genetic backgrounds of asthma and COPD. *Allerg Intern* 2009;58:315-322
 45. Guénégou A, Leynaert B, Bénessiano J. Association of lung function decline with the heme oxygenase-1 gene promoter microsatellite polymorphism in a general population sample. Results from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), France. *J Med Genet* 2006; 43: e43
 46. Pacheco Galán A. Diagnóstico precoz de la inflamación de la vía aérea en el fumador: la asignatura pendiente. *Arch Bronconeumol* 2003;39:329-32
 47. Sköld CM. Remodeling in asthma and COPD-differences and similarities. *Clin Respir J* 2010;4(Suppl 1):20-7
 48. Yoshida T, Tudor RM. Pathobiology of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Rev* 2007;87:1047-1082
 49. MacNee W, Tudor RM. New paradigms In the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease I. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 527-531
 50. Molfino NA. Genetic predisposition to accelerated decline of lung function in COPD. *Int J COPD* 2007;2:117-119
 51. Rahman I, Mcnee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur Respir J* 2000;16:534-554
 52. Rajendrasozahn S, Yang SR, Edirisinghe I et al. Deacetylases and NF-kappa B in redox regulation of cigarette smoke-induced lung inflammation:epigenetics in pathogenesis of CPOD. *Antioxid REdox Signal* 2008;10:799-811
 53. Andrade Jr Dr, Souza RB Santos SA et al. Oxygen free radicals and pulmonary disease. *J Bras Pneumol* 2005;31:60-8

-
54. De Matos Cavalcante, AG, Carvalhede de Bruin PF. The role of oxidative stress in COPD: current concepts and perspectives. *J Bras Pneumol* 2009;35:1227-1237
 55. Boudin A, Brugel P-R, Chanez P et al. Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities. *Eur Respir Rev* 2009;18:114,198-212
 56. Decramer M, Rutten-Van Molken M, Dekhuijzen PN et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC cost-utility study, BRONCUS):a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;395:1552-60
 57. De Benedetto F, Aceto A, Dragani B et al. Long-term oral n-acetylcysteine reduces exhaled hydrogen peroxide in stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:41-7
 58. Sargeant LA, Jaekel A, Wareham NJ. Interactions of vitamin C with the relations between smoking and obstructive airway disease in EPIC Norfolk. *Eur Respir J* 2000;16:397-403
 59. Schünemann HJ, Freudenheim JL, Grant B. Epidemiologic evidence linking antioxidant vitamins to pulmonary and airway obstruction *Epidemiol Rev* 2001;23:248-267
 60. Kirkham P. Rahman I. Oxidative stress in asthma and COPD: antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacol Ther* 2006;111:476-94
 61. Barnes PJ, Ito K Adcock LM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease:inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004;363:731-3
 62. Saretzki G, von Zglinicki T. Replicative aging, telomeres, and oxidative stress. *Ann N Y Acad Sci* 2002;959:24-29
 63. Lombard BD, Chua KF, Motoslavsky R et al. DNA repair, genome stability and aging. *Cell* 2005;120:497-512
 64. Tudor RM. Aging and cigarette smoke: fueling the fire. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:490-491
 65. Kanazawa H, Yoshikawa J. Elevated oxidative stress and reciprocal reduction of vascular endothelial growth factor levels with severity of COPD. *Chest* 2005;128:3191-7
 66. Owen CA. Proteinases and oxidants as targets in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:373-85

-
67. Lim S, Roche N, Oliver BG et al. Balance of matrix metalloprotease-9 and tissue inhibitor of metalloprotease-1 from alveolar macrophages in cigarette smokers. Regulation by Interleukin 10. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1355-1360
 68. Di FM, Barbier D, Mege JL et al. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1994;150:1453-5
 69. Petrescu F, Voican SC, Silosi I. Tumor necrosis factor-alpha serum levels in healthy smokers and nonsmokers. *Int J Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:217-22
 70. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic Obstructive Pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22: 672-88
 71. Di Stefano A, Capelli A, Lusuadi M et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1227-1285
 72. Gottlieb DJ, Stone PJ, Sparrow D et al. Urinary desmosine excretion in smokers with and without rapid decline of lung function: the Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1290-1295
 73. Stockley RA. Proteases and antiproteases. *Novartis Found Symp* 2001;234:189-199
 74. En <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>, [último acceso: 20 de octubre de 2010]
 75. Mathers C.D, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 3(11):e442.
 76. Murray CJL, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease Study. *Lancet* 1997;249:1498-1504
 77. Seuc AH, Domínguez E, Díaz O. Introducción a los DALYs. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2000;38:92-101
 78. Stang P, Lydick E, Silberman C et al. The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population *Chest* 2000;117;354S-359S
 79. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-989
 80. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, Sobradillo V, Ancochea J. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-8.

-
81. Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, Duran-Taulería E, García-Río F et al. Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España: relación con hábito tabáquico, tasas de mortalidad y otros determinantes. Arch Bronconeumol 2010;46:522-530
 82. Fraser RG. The radiologist and obstructive airway disease. Caldwell Lecture, 1973. AJR Am J Roentgenol 1978;120:737-775
 83. Macklem PT. Pathophysiology of chronic bronchitis and emphysema. M Clin North America 1973;57:669-679
 84. Izquierdo Alonso JL. Valoración de la EPOC: regreso al futuro. Arch Bronconeumol 2010;46:53-5
 85. Desai SR, Hansell DM Imaging. En Peter Barnes, Jeffrey Drazen, Stephen Rennard, Nei Thomson, Asthma and COPD. Basic mechanisms and clinical management. London:Elsevier Science 2002:457-480
 86. Shook D, Felson B. Inhalation bronchography. Chest 1970;58:333-337
 87. Grenier PA, Beigelman-Aubry C, Féttita C et al. New frontiers in CT imaging of airway disease. Eur Radiol 2002;12:1022-44
 88. Lai-Fook S, Houtz PK. Airway constriction measured from tantalum bronchograms in conscious mice in response to methacholine J Appl Physiol 2008;105: 933-941
 89. En http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG012_niceguideline. [último acceso: Diciembre 2010].
 90. Wallace GM, Winter JA, Taylor A et al. Chest X-rays in COPD screening: are they worthwhile?. Respir Med 2009;103:1862-5
 91. Shaker SB. Imaging in chronic obstructive pulmonary disease. Hot Topics. Respir Med 2007; 3: 19-27.
 92. Friedman PJ. Imaging studies in emphysema. Proc Am Thorac Soc 2008;5:494-500
 93. Dirksen A. Is CT a new research tool for COPD?. Clin Respir J 2008;2:76-83
 94. Reilly J. Using computed tomographic scanning to advance understanding of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2006;3:450-455
 95. King GG, Müller NL, Paré PD. Evaluation of airways in obstructive pulmonary disease using high-resolution computed tomography. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:992-1004

-
96. Yuan R, Mayo JR, Hogg JC et al. The effects of radiation dose and CT manufacturer on measurements of lung densitometry. *Chest* 2007;132:617-623
 97. Boedeker KL, McNitt-Gray MR, Rogers SR et al. Emphysema: effect of reconstruction algorithm on CT imaging measures. *Radiology* 2004;232:295-301
 98. Gierada DS, Bierhals AF, Choong Ck et al. Effects of CT section thickness and reconstruction kernel on emphysema quantification relationship to the magnitude of the CT emphysema index. *Acad Radiol* 2010;17:146-156
 99. Torres I, Allona M, Martínez M, Lores V, Rojo B, García-Río F. Diferencias en función de la gravedad de la atenuación pulmonar en varones con EPOC. *Arch Bronconeumol* 2010;46:56-63
 100. Nakano Y, Van Tho N, Yamada H et al. Radiological approach to asthma and COPD- The role of computed tomography. *Allerg Intern* 2009;58:323-331
 101. Takahashi M, Fukuoka J, Nitta N et al. Imaging of pulmonary emphysema: a pictorial review. *Int J COPD* 2008;3:193-204
 102. Webb RW. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule: anatomy and the image-The 2004 Fleischner Lecture. *Radiology* 2006;239:322-338
 103. Gurney JR. Cross-sectional physiology of the lung. *Radiology* 1999;178:1-10
 104. Russi EW, Bloch KW, Weder W. Functional and morphological heterogeneity of emphysema and its implications for selections of patients for lung volume reduction surgery. *Eur Respir J* 1999;14:230-236
 105. Newell JR, Hogg JC, Snider GL. Report of a workshop: quantitative computed tomography scanning in longitudinal studies of emphysema. *Eur Respir J* 2004;23:769-775
 106. Madani A, Keyzer C, Gevenois PA. Quantitative computed tomography assessment of lung structure and function in pulmonary emphysema. *Eur Respir J* 2001;18:720-730
 107. Müller NL, Staples CA, Miller RR, et al. "Density mask" An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 1988;94:782-787
 108. Irion KL, Marchiori E, Hochegger B, et al. CT quantification of emphysema in young subjects with no recognizable chest disease. *AJR* 2009;192:W90-W96
 109. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K et al. Quantitative assessment of air trapping in chronic obstructive pulmonary disease using inspiratory and expiratory volumetric MDCT. *AJR* 2008;190:762-769

-
110. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K. Quantitative assessment of peripheral airway obstruction on paired expiratory/inspiratory thin-section CT in COPD with emphysema. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:384-389
 111. Gupta PP, Yadav R, Verma M et al. High-resolution computed tomography features in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sing Med J* 2009;50:193-200
 112. Hogg JC, Chu F, Utoparkerch S et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53
 113. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709-21
 114. Coxson HO. Chairman's Summary Proc Am Thorac Soc 2008;5:874-877
 115. Nakano y, Wong JC, de Jong PA et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:142-6
 116. Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1309-1315
 117. Brillet PY, Fetita CI, Saragaglia A, Brun AL, Beigelman-Aubry C et al. Investigation of airways using MDCT for visual and quantitative assessment in COPD patients. *Int J COPD* 2008;3:97-107
 118. Coxson HO. Quantitative computed tomography assessment of airway wall dimensions. Current status and potential applications for phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:940-945
 119. Hoffman EA, Simon BA, McLennan G. A structural and functional assessment of the lung via multidetector-row computed tomography. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:519-534
 120. Van Beek EJ, Dahmen AM Stavbgaard T et al. Hyperpolarised 3He MRI versus HRCT in COPD and normal volunteers: PHIL trial. *Eur Respir J* 2009;34:1311-21
 121. Peces-Barba G. Nuevas aplicaciones de la resonancia magnética en el tórax. *Arch Bronconeumol* 2002;38:461-462
 122. Sverzellati N, Molinari F, Pirroni T et al. New insights on COPD imaging via CT and MRI. *Int J COPD* 2007;2:301-312
 123. DuBois D, EF D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17:863-871.

-
124. Kojima S, Sakakibara H, Motani S et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease and the relationship between age and smoking in a Japanese population. *J Epidemiol* 2007;17:59-60.
 125. Guía de Actuación para el Abordaje del Tabaquismo en Atención Primaria del Área 3. Documentos Técnicos de Salud Pública. Madrid, Instituto de Salud Pública de la Comunidad de Madrid, Servicio de Promoción de la Salud, 2003.
 126. Bouchard C, RJ S. Physical activity, fitness, and health: the model and the key concepts. . Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, eds. Champaign, IL: Human Kinetics 1994:77-88.
 127. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
 128. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
 129. Sanchis Aldás J, Casan Clara P, Castillo Gómez J, González Mangado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. Normativa para la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1989;25:132-142.
 130. Brown R, Slutsky AS. Frequency dependence of plethysmographic measurement of thoracic gas volume. *J Appl Physiol* 1984;57:1865-71.
 131. Garcia-Rio F, Pino-Garcia JM, Serrano S, Racionero MA, Terreros-Caro JG, Alvarez-Sala R, et al. Comparison of helium dilution and plethysmographic lung volumes in pregnant women. *Eur Respir J* 1997;10:2371-5.
 132. Blakemore WS, Forster RE, Morton JW, Ogilvie CM. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest* 1957;36(1 Part 1):1-17.
 133. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:41-52.
 134. Cotes JE. Lung function: Assessment and application in medicine. 2ª ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1968.
 135. Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286(6376):1489-93

-
136. Manual General de Protección Radiológica, en <http://www.sepr.es/html/recursos/descargables/Manual%20PR%20medio%20hospitalario.pdf> [último acceso: enero de 2011]
137. Willis CE, Slovis TL. The ALARA Concept in Pediatric CR and DR: Dose Reduction in Pediatric Radiographic Exams—a White Paper Conference Executive Summary. *Radiology* 2005; 234: 343-344.
138. Slovis TL. The ALARA concept in pediatric CT: myth or reality? *Radiology* 2002;223;5-6
139. <http://www.radiologyinfo.org/sp/glossary/glossary1.cfm?gid=369> [último acceso: enero de 2011]
140. Scott BR. It's time for a new low-dose-radiation risk assessment paradigm-one that acknowledges hormesis. *Dose-Response* 2008;6:333-351
141. Tsushima Y, Taketomi-Takahashi A, Takei H et al. Radiation Exposure from CT Examinations in Japan. *BMC Medical Imaging* 2010;10:24-32.
142. Página web de grupo Impact, disponible en <http://www.impactscan.org/> [último acceso: enero de 2011]
143. Early and late effects of radiation in normal tissues and organs: threshold doses for tissues reactions and other non-cancer effects of radiation in a radiation protected context. En *Annals of the ICRP*, en <http://www.icrp.org/docs/Tissue%20Reactions%20Report%20Draft%20for%20Consultation.pdf> [último acceso: enero de 2011]
144. Recomendaciones 2007 de la Comisión de Internacional de la Protección radiológica, en http://www.icrp.org/docs/P103_Spanish.pdf [último acceso: enero de 2011]
145. Matsuoka S, Yamashiro T, Washko GR et al. Quantitative CT assessment of chronic Obstructive pulmonary disease. *Radiographics* 2010;30:55-66
146. Hatayama O, Kobayashi T, Fujimoto K et al. Utility of single-slice high-resolution CT in upper lung field combined with low-dose spiral CT for lung-cancer screening in the detection of emphysema. *Intern Med* 2007;46:1519-25
147. Nawa T, Nakagawa T, Kisan S et al. Development of automated quantitative assessment software (riskPointer™) for emphysematous change detected by thoracic CT screening. *J Thoracic CT Screen* 2004;11:104-107
148. Remi-Jardin M, Remy J, Boulenguez C et al. Morphologic effects of cigarette smoking on airways and pulmonary parenchyma in healthy adult volunteers: CT

-
- evaluation and correlation with pulmonary function test. *Radiology* 1993;186:107-115
149. Bastarrika G, Wisnivesky FP, Pueyo JC et al. Low-dose volumetric computed tomography for quantification of emphysema in asymptomatic smokers participating in an early lung cancer detection trial *J Thorac Imaging* 2009;24:206-211
150. Orlandi I, Moroni C, Camiciottoli G et al. Spirometric-Gated computed tomography quantitative evaluation of lung emphysema in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of 3 techniques. *Journal of computer assisted tomography* 2004;28:437-442
151. Madani A, De Maertelaer V, Zanen et al. Pulmonary emphysema: radiation dose and section thickness and multidetector CT quantification-comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology* 2007;243:250-257
152. Gierada D, Pilgrim T, Whiting B et al. Comparison of standard-and low-radiation-dose CT for quantification for emphysema . *AJNR* 2007;188:42-47
153. Stoel BC, Putter H, Bakker ME et al. Volume correction in computed tomography densitometry for follow-up studies on pulmonary emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:919-924
154. Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E et al. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomized placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respiratory Research* 2009;10:75
155. Pilgram TK, Quirk JD, Bierhals AJ et al. Accuracy of emphysema quantification performed with reduced numbers of CT sections. *Am J Roentgenol.* 2010;194:585-591
156. Coxson HO Computed tomography and monitoring of emphysema. *Eur Respir J* 2007;29:1075-1077
157. Stoel BR, Bakker, ME, Stolk J et al. Comparison of the sensitivities for 5 different computed tomography scanners for the assessment of the progression of pulmonary emphysema. A phantom study. *Investigative Radiology* 2004;39:1-7
158. Hochegger B, Marchori E, Irion KL et al. Accuracy of measurement of pulmonary emphysema with computed tomography: relevant points. *Radiol Bras* 2010;43:260-265
159. Mastora I, Remy-Jardin M, Sobaszed A et al. Thin-section CT finding in 250 volunteers: assessment of the relationship of CT findings with smoking history and pulmonary function test results .*Radiology* 2001;218:695-702

-
160. Parr DG, Stoel BC, Stolk J et al. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in alfa-1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2006;61:485-490
161. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO et al. Quantitative computed tomography: emphysema and airway wall thickness by sex, age and smoking. *Euro Respir J* 2009;34:858-865
162. Stoel BC, Stolk J. Optimization and standardization of lung densitometry in the assessment of pulmonary emphysema. *Investigative Radiology* 2004;39:681-688
163. Camiciottoli G, Bartolucci M, Maluccio NM et al. Spirometrically gated high-resolution CT findings in COPD. Lung attenuation versus lung function and dyspnea severity. *Chest* 2006;129:558-564
164. Gierada DS, Yusem RD, Pilgram TK et al. Repeatability of quantitative CT indexes of emphysema in patients evaluated for lung volume reduction surgery. *Radiology* 2001;220:448-454
165. Keller BM, Reeves AP, Yankelevitz DF et al. Automated quantification of pulmonary emphysema from computed tomography scans: comparison of variation and correlation of common measures in a large cohort. *Medical imaging 2010: Computed-aided diagnosis Proc of SPIE vol 7624*. Disponible en www.via.cornell.edu/publications/BKAR10apub.pdf [último acceso: enero de 2011]
166. Soejima K, Yamaguchi K, Kohda E et al. Longitudinal follow-up study of smoking – induced lung density changes by high-resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1264-1273
167. Zaporozhan J, Ley S, Eberhardt R et al. Paired inspiratory/expiratory volumetric thin-slice CT scan for emphysema analysis. Comparison of different quantitative evaluations and pulmonary function test. *Chest* 2005;128:3212-3220
168. Yuan R, Nagao T, Paré P, Hogg JC et al. Quantification of lung surface area using computed tomography. *Respiratory research* 2010;11:153-162
169. Kishi K, Gurney JW, Schroeder DR et al. The correlation of emphysema or airway obstruction with the risk of lung cancer: a matched case-controlled study. *Eur Respir J* 2002;19:1093-1098
170. Gevenois PA, de Maertelaer V, De Vuyst P et al. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:653-657.
171. Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaer V et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:187-192

-
172. Kauczor HU, Hast J, Heussel CP et al. CT attenuation of paired HRCT scans obtained at full inspiratory/expiratory position: comparison with pulmonary function tests. *Eur Radiol* 2002;12:2757-2763
 173. O'Donnell RA, Peebles C, Ward JA et al. Relationship between peripheral airway dysfunction, airway obstruction, and neutrophilic inflammation in COPD *Thorax* 2004;59:837-842
 174. Gietema HA, Schilham AM, van Ginneken B et al. Monitoring of smoking-induced emphysema with CT in a lung cancer screening setting: detection of real increase in extent of Emphysema. *Radiology* 2007;244:890-897
 175. Wright, JL, Barry W, Paré PD et al. Ranking the severity of emphysema on whole lung slices: concordance of upper lobe, lower lobe, and entire lung ranks. *Am Rev Respir Dis* 1986;33:930-931
 176. Saito K, Thurlbeck WM. Measurements of emphysema in autopsy lungs, with emphasis on interlobar differences. *Am J Respir Crit Care* 1995;151:1373-1376
 177. Parr DG, White AD, Bayley DL et al. Inflammation in sputum relates to progression of disease in subjects with COPD: a prospective descriptive study *Respiratory Research* 2006;7:136
 178. Park KJ, Bergin CJ, Clausen JL. Quantitation of emphysema on three-dimensional CT densitometry: comparison with two-dimensional analysis, visual scores and pulmonary function test results. *Radiology* 1999;211:541-547
 179. Marsh S, Aldington S, Williams MV et al. Utility of lung density measurements in the diagnosis of emphysema. *Respir Med* 2007;101:1512-20
 180. Smit HJM, Golding RP, Schramel F et al. Lung attenuation measurements in healthy young adults. *Respiration* 2003;70:143-148
 181. Fain SB, Panth SR, Evans MD et al. Early emphysematous changes in asymptomatic smokers: detection with ³He MR imaging. *Radiology* 2006;239:875-883
 182. Arango Isaza LG. Evaluación del enfisema pulmonar mediante análisis cuantitativo de imagen en tomografía computarizada y variables fisiológicas. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2004
 183. Heussel CP, Achenbach T, Buschsieweke C, et al. Quantification of pulmonary emphysema in multislice-CT using different software tools. *Rofo*. 2006;178:987-98
 184. Gevenois PA, De Vuyst P, Sy M et al. Pulmonary emphysema: quantitative CT during expiration. *Radiology* 1996;199:825-829

-
185. Giloolly M, Lamb D. Airspace size in lungs of lifelong non-smokers: effect of age and sex. *Thorax* 1993;48:39-43
 186. Gevenois PA, Scillia P, de Maertelaer V et al. The effects of age, sex lung size, and hyperinflation on CT lung densitometry. *AJR*;167:1169-1173
 187. Camp PG, Coxton HO, Levy R et al. Sex differences in emphysema and airway disease in smokers. *Chest* 2009;136:1480-1488
 188. Martínez FJ, Curtis LJ, Sciurba F et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:243-252
 189. Ueda K, Jimbo M, Li T et al. Computed tomography-diagnosed emphysema, not airway obstruction, is associated with prognostic outcome of early-stage lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:6730-6736
 190. Kubo K, Eda S, Yamamoto H et al. Expiratory and inspiratory chest computed tomography and pulmonary function test in cigarette smokers. *Eur Respir J* 1999;13:252-256
 191. Nerín I, Crucelaegui A, Mas A et al. Perfil de los fumadores que solicitan tratamiento en una unidad de tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 2003;39:298-302
 192. Kim DK, Hersh CP, Washko GR et al. Epidemiology, radiology and genetics of nicotine dependence in COPD. *Respiratory Research* 2011;12:9
 193. Yamaguchi K, Mori M, Kawai A et al. Inhomogenities of ventilation and the diffusion capacity to perfusion in various chronic lung diseases. *AM Respir Crit Care Med* 1997;156:86-93
 194. Lee KW, Chung SY, Yang I et al. Correlation of aging and smoking with air trapping at thin-section CT of the lung in asymptomatic subjects. *Radiology* 2000; 214:831-836
 195. Beasley MB. Smoking-related small airway disease. A review and update. *Adv Anat Pathol* 2010;17:270-276
 196. Sobradillo P, Agustí A. Fenotipos en la EPOC: presente y futuro. *Medicina respiratoria* 2010;3:61-69
 197. Yuan R, Hogg JC, Paré PD et al. Prediction of the rate of decline in FEV1 in smokers using quantitative computed tomography. *Thorax* 2009;64:944-949
 198. De Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest* 2007;132:1932-1938

-
199. Anthonisen NR, Connett JE, Murray P. Smoking and lung function of lung health study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-679
 200. Schuman ML .The benefits of cessation of smoking. *Chest* 1971;59:421-427

VIII ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS

-
- ACh: Acetilcolina
 - ADC: Coeficiente de difusión aparente
 - ALARA: “ *As low as reasonably achievable*”, o “tan bajo como razonablemente posible”
 - AP: Anatomía patológica
 - ATS: *American Thoracic Society*
 - BAL: Lavado bronquioalveolar
 - BMI: Índice de masa corporal
 - Cm: Centímetros
 - DALYs: *Disability Adjusted Life Years* o años de vida ajustados por discapacidad
 - DMP: Densidad media pulmonar
 - E/I: Relación espiración/inspiración
 - EI: Índice de enfisema
 - EDADES: Encuesta Domiciliaria sobre Abuso de Drogas en España
 - EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - ERS: *European Respiratory Society*
 - $FEF_{25-75\%}$: Flujo mesoespiratorio
 - FEV_1 : Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
 - FRC: Capacidad residual funcional
 - FVC: Capacidad vital forzada
 - GOLD: *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*
 - HO-1: Hemo-oxigenasa
 - IC: Intervalo de confianza

-
- IFN: Interferón
 - IL: Interleucina
 - IMC: Índice de masa corporal
 - IRCP: Comisión internacional de protección radiológica
 - IRV: Volumen de reserva inspiratoria
 - Kg: Kilogramos
 - L: Litros
 - LAA: Áreas de baja atenuación pulmonar
 - LL.II.: Lóbulos inferiores
 - LL.SS.: Lóbulos superiores
 - mA: Miliamperios
 - MMP: Metaloproteinasa de matriz
 - MRC: *Medical Research Council*
 - mSv: Milisievert
 - OMS: Organización Mundial de la Salud
 - PA: Pósterio-anterior
 - r: Coeficiente de correlación
 - RM: Resonancia magnética
 - ROS: Especies reactivas de oxígeno
 - RV: Volumen residual
 - SD: desviación estándar
 - Sv: Sievert
 - SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
 - TCAR: Tomografía computarizada de alta resolución

-
- TCMC: Tomografía computarizada multicorte
 - TLC: Capacidad pulmonar total
 - TLCOc/VA: Factor de transferencia de monóxido de carbono en función del volumen alveolar
 - TLCOc: Factor de transferencia de monóxido de carbono
 - TNF: Factor de necrosis tumoral
 - UH: Unidades Hounsfield
 - VC: Capacidad vital
 - VEGF: Factor de crecimiento de endotelio vascular
 - Wr: Factor de peso de radiación

IX APÉNDICES

APÉNDICE 1: APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Antonio Gil Aguado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador, el Dr. Francisco J. García Río del Servicio de Neumología del Hospital General, para que se realice el proyecto de investigación titulado 'VALOR PRONÓSTICO DE LA IDENTIFICACIÓN DE ATRAPAMIENTO AÉREO O ALTERACIONES EN LA ATENUACIÓN DEL PARÉNQUIMA PULMONAR MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN (TACAR) TORÁCICA EN FUMADORES SIN LIMITACIÓN AL FLUJO AÉREO', código HULP: PI-536,

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado por el Dr. Francisco J. García Río del Servicio de Neumología del Hospital General, como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 12 de abril de 2007

Firmado: Don Antonio Gil Aguado

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Proyecto de Investigación: Valor pronóstico de la identificación de atrapamiento aéreo o alteraciones en la atenuación del parénquima pulmonar mediante tomografía computerizada de alta resolución (TACAR) torácica en fumadores sin limitación al flujo aéreo

Promotor : **Francisco García Río**

Yo (nombre y apellidos)

.....
He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FIRMA DEL INVESTIGADOR

FECHA :

FECHA :

APÉNDICE 3: HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

Investigador principal: Francisco García Río

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

TÍTULO: Valor pronóstico de la identificación de atrapamiento aéreo o alteraciones en la atenuación del parénquima pulmonar mediante tomografía computerizada de alta resolución (TACAR) torácica en fumadores sin limitación al flujo aéreo

Número de sujeto: _____

Se le invita a participar en un estudio de investigación. Antes de que tome una decisión, es importante que comprenda el motivo por el que se está realizando el estudio, las implicaciones que tendrá, posibles efectos beneficiosos, riesgos y molestias. Tómese el tiempo necesario para leer detenidamente la siguiente información y comentarla con el médico responsable si lo desea.

Qué es y qué persigue este estudio

El consumo de tabaco es responsable del desarrollo de diversas enfermedades respiratorias, cardíacas y de otro tipo. De todas ellas, resulta especialmente importante la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), por tratarse de uno de los trastornos respiratorios más frecuentes, afectando aproximadamente al 10% de la población española. Esta enfermedad está caracterizada por una obstrucción a la salida del flujo aéreo, ocasionando fatiga, incapacidad para el ejercicio y en algunas ocasiones atrapamiento de aire en los pulmones.

Para el diagnóstico de la EPOC es necesaria la realización de una espirometría, que consiste en soplar con fuerza y rapidez a través de una boquilla. Sin embargo, se discute si la existencia de algunas alteraciones en la TAC (scanner) torácica de fumadores sanos puede suponer un mayor riesgo para el desarrollo de EPOC.

En este estudio se prevé que participen 80 voluntarios seleccionados a través de las bases de datos de los Servicios de Radiología y Neumología del Hospital Universitario La Paz, en los que figure que hace 3-6 años eran fumadores, tenían una espirometría normal y, por cualquier tipo de indicación, se les realizó un TAC (scanner) torácico, que no mostró alteraciones relevantes. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de La Paz y será realizado bajo los postulados éticos de la Declaración de Helsinki y sus posteriores actualizaciones.

Los objetivos de este estudio son demostrar que los fumadores sanos con signos subclínicos de atrapamiento aéreo o enfisema en el TAC (scanner) torácico tienen más riesgo de desarrollar una EPOC en los 3-6 años siguientes. También se pretende

evaluar si experimentan un deterioro más rápido de la función pulmonar o desarrollan un mayor grado de estrés oxidativo en las vías aéreas.

Cómo se realizará este estudio

Si decide participar en este estudio tendrá que acudir al Hospital Universitario La Paz en dos ocasiones, separadas por un intervalo de tiempo no superior a tres semanas. Durante los días del estudio, podrá realizar las tareas habituales de su vida cotidiana. Además, en caso de utilizar alguna medicación, continuará con la usted toma habitualmente y no se le introducirá ningún medicamento nuevo.

En la primera visita, acudirá al Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria del Hospital La Paz. Se recogerán datos de su historia clínica y se le pedirá que complete personalmente un cuestionario para evaluar su calidad de vida relacionada con la salud. Esto le llevará en torno a 20 minutos. También se recogerán datos sobre el consumo de tabaco (por ejemplo, continuación o abandono del hábito, años de fumador, número de cigarrillos/día, marcas de tabaco consumido y grado de dependencia de la nicotina).

En esta visita se le solicitará que sople a través de una boquilla para determinar la cantidad de óxido nítrico que tiene en el aire que espira. Después, se le pedirá que respire a través de una boquilla durante 10-15 minutos, para recoger una muestra licuada del aire que expulsa. Dicha muestra será congelada y en ella se analizarán diversos marcadores inflamatorios.

Para medir la capacidad de su aparato respiratorio deberá efectuar tres pruebas soplando a través de una boquilla, una de ellas dentro de una cabina. Para conocer cuál es su capacidad para realizar ejercicio se le pedirá que camine por un pasillo durante seis minutos al ritmo más rápido que pueda. Durante esta prueba, que se repetirá a los 30 minutos, se medirá la distancia que recorre y el oxígeno con un dedal (pulsioxímetro).

La duración total de la primera visita será de 90-120 minutos, aproximadamente.

En la segunda y última visita, acudirá al Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario La Paz para realizar una tomografía axial computerizada de alta resolución (TACAR) torácica. Se le proporcionará una cita fuera del horario asistencial, para no interferir con la programación de los enfermos que necesitan esta exploración. Al igual que sucedió con el scanner realizado hace 3-6 años, para efectuar esta prueba deberá permanecer tumbado en una camilla, que se introducirá en un arco de scanner y se le solicitará que realice diversas maniobras de inspiración y espiración máxima. La duración aproximada de esta exploración será de 15-20 minutos.

Si usted aprecia alguna molestia durante las pruebas, continúe realizándolas pero advierta al médico que la supervisa de la sensación que esté notando. Por supuesto, si usted considera que debe interrumpirlas, puede hacerlo en cualquier momento con total libertad.

Cuáles son los beneficios esperables y los riesgos potenciales de este estudio

Si decide participar en este estudio no tendrá ningún beneficio médico directo, salvo que se detecte que padece una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no conocida previamente. En dicho caso, se le pautaría el tratamiento correspondiente y

sería citado para las sucesivas consultas de revisión ordinaria en la Consulta de Neumología del Hospital Universitario La Paz.

En el resto de circunstancias, no se prevee que el estudio le origine beneficio alguno directo, aunque en el futuro tanto usted como otros fumadores podrían llegar a beneficiarse de los resultados de este estudio ya que podría ayudar a mejorar el conocimiento sobre el riesgo de desarrollar una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La realización de la TACAR torácica supone la exposición a una cierta dosis de radiación. Si usted está embarazada o cree que puede estarlo, debe comunicárselo inmediatamente al médico y no se le realizará esta exploración. En caso contrario, como para este estudio sólo se llevarán a cabo dos cortes en inspiración máxima y dos en espiración máxima, la dosis de radiación que recibirá será muy inferior a la que se recibe al efectuar un scanner ordinario.

Durante las pruebas de la caminata pueden producirse ciertas alteraciones, que incluyen cambios en la tensión arterial, agotamiento y, en casos muy raros, desvanecimiento. No obstante, se llevarán a cabo bajo supervisión y control médico, por lo que el riesgo será menor que cuando camina por la calle sin ningún tipo de control.

Este estudio no conlleva otros riesgos adicionales para los participantes porque no se administrará ningún fármaco ni se le realizarán otras exploraciones que conlleven un riesgo asociado.

Su participación es voluntaria

Si desea participar en este estudio debe comunicárselo a su médico del estudio. Su participación es voluntaria. Tanto si decide participar como si no usted seguirá recibiendo el tratamiento y la atención médica que sea más conveniente para su situación. Si interviene en este estudio debe saber que en cualquier momento puede decidir no seguir participando, comunicándoselo a su médico del estudio sin tener que manifestar razón alguna para ello. Su médico del estudio también podrá retirarlo de este estudio si así lo creyera conveniente.

Su médico del estudio le comunicará todos los nuevos hallazgos importantes que puedan afectar a su decisión de seguir participando en el estudio.

Revisión de documentos originales, confidencialidad y protección de datos de carácter personal

Vd. comprende y consiente:

Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, será preciso que miembros del equipo que lleva a cabo esta investigación, y eventualmente las autoridades sanitarias y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica, tengan acceso a su historia clínica comprometiéndose a la más estricta confidencialidad, de acuerdo con la Ley 41/2002 .

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal los datos personales que se le requieren (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio

aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos bajo condiciones de seguridad con el propósito de determinar los resultados del estudio. El acceso a dicha información quedará restringido al personal del equipo de investigación designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Los datos podrán ser también utilizados con otros fines de carácter científico. De acuerdo con la ley vigente tiene Vd. derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

Otra información que usted debe conocer

Ante cualquier eventualidad que pudiera surgir mientras esté participando en este estudio o para cualquier pregunta sobre el mismo que desee realizar tras leer este documento, por favor diríjase a:

Médico del estudio: Dr. F. García Rí o Dra. D Romera Cano
Dirección: Hospital Universitario La Paz
Teléfono: 91 727 72 53 ó 91 727 71 90

Si usted así lo desea, su médico de cabecera será informado de su participación en este estudio, para lo cual se le entregaría a usted una carta informativa para que se la haga llegar.

Se le entregará copia de este documento firmado y fechado.

APÉNDICE 4: PETICIÓN DE EXAMEN RADIOLÓGICO HABITUAL CON IDENTIFICACIÓN DE DOSIS DE RADIACIÓN QUE RECIBE EL PACIENTE Y SUS EQUIVALENCIAS DOSIMÉTRICAS

SERVICIOS CENTRALES														
ETIQUETA DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE Apellidos: _____ Nombre: _____ Fecha Nac: _____ Sexo: _____ Nº H. C.: _____														
LOCALIZACIÓN DEL PACIENTE GFH DESTINO: _____ GFH SERVICIO: _____ CENTRO PLANTA CAMA: _____ DOCTOR (Nº FUNCIONAL): _____ NOMBRE Y FIRMA: _____ TELÉFONO: 4 1328		BIEN A1234 BIEN _____ MAL a3456 MAL _____												
RADIOLOGÍA II <input type="radio"/> NORMAL <input type="radio"/> PREFERENTE <input type="radio"/> URGENTE Oxígeno: <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No Anestesia: <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No Transporte: <input type="radio"/> Cama <input type="radio"/> Silla <input type="radio"/> Andando Antecedentes de Alergia a contrastes iodados y/o latex: <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No Embarazo: <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No DATOS CLÍNICOS: <i>Protocolo tabaco</i>														
EXPLORACIÓN SOLICITADA: 12. TC <input type="radio"/> 70.991 Tórax <input type="radio"/> 70.905 Órbita <input type="radio"/> 71.060 Musc. Esquelético <input type="radio"/> 71.004 Abdomino/Pélvico <input type="radio"/> 70.908 Senos Paranasales <input type="radio"/> 70.940 TC Mielo/Cisternografía <input type="radio"/> 71.007 Cérvico/Tórax/Abdomen <input type="radio"/> 70.915 Peñasco <input type="radio"/> 70.895 Esteroataxia <input type="radio"/> 70.892 Cerebral <input type="radio"/> 70.962 Facial/Cuello <input checked="" type="radio"/> 70.994 Tórax Alta definición <input type="radio"/> 70.894 Angio - TC <input type="radio"/> 70.930 Columna <input type="radio"/> 70.996 Vascular														
13. RESONANCIA MAGNÉTICA* * La petición de Resonancia Magnética implica que el paciente no tiene: (1) Marcapasos, (2) Clips Vasculares, (3) Implantes eléctricos no compatibles con Resonancia Magnética, (4) Esquirlas metálicas oculares. <input type="radio"/> 71.142 Cráneo/Cerebro <input type="radio"/> 71.190 Columna..... <input type="radio"/> 71.252 Abdomen <input type="radio"/> 71.149 Hipófisis <input type="radio"/> 71.134 Mama <input type="radio"/> 71.253 Angio-Abdomen <input type="radio"/> 71.159 Angio RM Cerebral <input type="radio"/> 71.255 Pelvis/Próstata/Vejiga <input type="radio"/> 71.258 Colangio-RM <input type="radio"/> 71.160 Angio RM TSA <input type="radio"/> 71.121 Tórax <input type="radio"/> 71.259 Hígado+Colangio RM <input type="radio"/> 71.161 Navegador <input type="radio"/> 71.124 RM Cardio <input type="radio"/> 71.260 Angio Periférico <input type="radio"/> 71.181 Cuello/Facial <input type="radio"/> 71.126 Estudios funcionales cardiacos <input type="radio"/> 71.261 Angio Renal <input type="radio"/> 71.164 Estudios Funcionales Cerebrales <input type="radio"/> 71.128 Angio-Tórax														
14. NEURORADIOLOGÍA - RADIOLOGÍA VASCULAR INTERVENCIONISTA <input type="radio"/> 71.505 Art. Cerebral/Facial <input type="radio"/> 71.750 Flebografía <input type="radio"/> 71.501 Art. Troncos S. Aórticos <input type="radio"/> 71.785 Biopsia T. Yugular <input type="radio"/> 71.511 Art. Medular <input type="radio"/> 71.884 Fistula A-V.Hem. <input type="radio"/> 71.508 Cat. Senos Petrosos <input type="radio"/> 72.020 Prótesis Vascular/Quirófano <input type="radio"/> 71.510 E. Tumores/Oclusión vasos <input type="radio"/> 72.171 Prótesis no vascular <input type="radio"/> 71.513 Test Funcional Cerebral Wada <input type="radio"/> 71.840 Angioplastia/Quirófano <input type="radio"/> 71.525 Emb. Aneurisma <input type="radio"/> 72.172 Shunt Porto Cava (Tips) <input type="radio"/> 71.523 Emb. Malform. Vascular <input type="radio"/> 71.761 Toma Muestr. <input type="radio"/> 71.527 Trombólisis <input type="radio"/> 72.100 Embolización <input type="radio"/> 71.531 Angioplastia <input type="radio"/> 72.060 Fibrinolisis <input type="radio"/> 71.534 Vertebroplastia <input type="radio"/> 72.142 Filtro Cava <input type="radio"/> 71.536 Prótesis Lacrimal <input type="radio"/> 72.160 Drenaje Biliar <input type="radio"/> 71.705 Aortografía <input type="radio"/> 72.170 Dilat. No Vascular <input type="radio"/> 71.720 Art. Selectiva <input type="radio"/> 72.150 Cateter Venoso Central <input type="radio"/> 71.700 Art. Miembros <input type="radio"/> 71.221 Dacriostografía <input type="radio"/> 71.746 Cavografía	15. TC PEDIÁTRICO <input type="radio"/> 71.042 Tórax <input type="radio"/> 71.048 Absomino/Pélvico <input type="radio"/> 71.050 Musc. Esquel. <input type="radio"/> 71.083 Cerebral. <input type="radio"/> 71.086 Cara/Cuello/Base Cráneo <input type="radio"/> 71.089 Columna.....	16. RM PEDIÁTRICA <input type="radio"/> 71.212 Cráneo <input type="radio"/> 71.216 Cara/Cuello <input type="radio"/> 71.219 Angio RM Cráneo <input type="radio"/> 71.281 Musc. Esquel. <input type="radio"/> 71.218 Columna..... <input type="radio"/> 71.272 Tórax <input type="radio"/> 71.273 Angio RM Tórax <input type="radio"/> 71.276 Abdomen/Pelvis <input type="radio"/> 71.274 Cardio/Vasc. <input type="radio"/> 71.277 Angio RM Abdomen												
TABLA DE EQUIVALENCIAS DOSIMÉTRICAS <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosis(mSv)</th> <th>Nº Rx Tórax</th> <th>Rad.Nat.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TC Cráneo</td> <td>2,3</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td>TC Tórax</td> <td>8</td> <td>400</td> </tr> <tr> <td>TC Abd</td> <td>10</td> <td>500</td> </tr> </tbody> </table> Las indicaciones y el uso de radiaciones ionizantes con fin diagnóstico deberán cumplir lo establecido en el ED815/2001 para médicos prescriptores.			Dosis(mSv)	Nº Rx Tórax	Rad.Nat.	TC Cráneo	2,3	115	TC Tórax	8	400	TC Abd	10	500
Dosis(mSv)	Nº Rx Tórax	Rad.Nat.												
TC Cráneo	2,3	115												
TC Tórax	8	400												
TC Abd	10	500												
OBSERVACIONES: 1. Sólo se admitirán los volantes cumplimentados en su totalidad. 2. Es imprescindible la etiqueta de identificación del paciente.														

- Código: 048870 -



Radiología 2 4 ,0

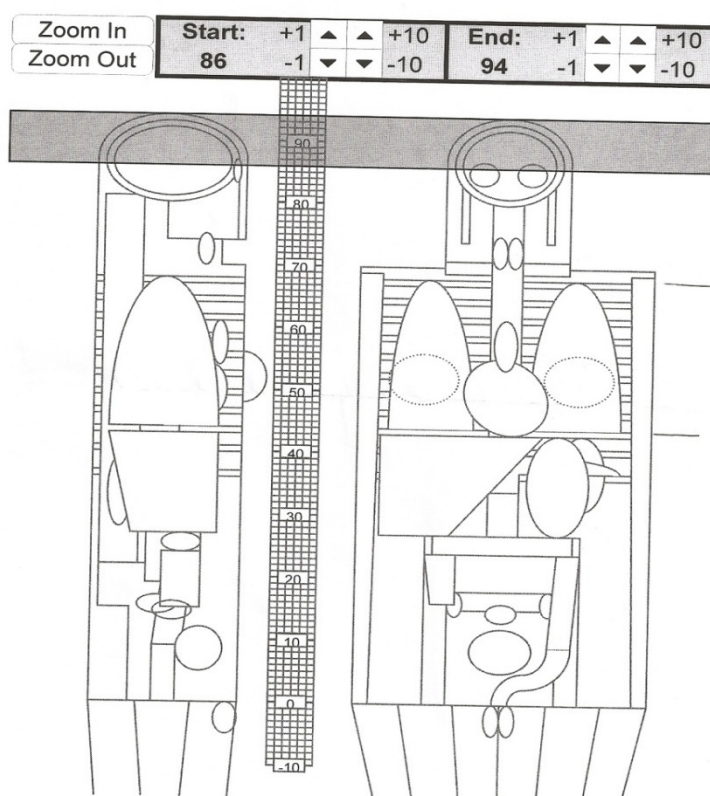
Form #: 56329

Ultima Mod: 08/02/2010

XGS

06/08

APÉNDICE 5: FANTOMA MATEMÁTICO DEL SISTEMA DE DATOS DE DOSIS DE NRPB MONTE CARLO, PARA EL CÁLCULO DE DATOS DE IRRADIACIÓN NORMALIZADOS DE CADA ÓRGANO SEGÚN EL TIPO Y CARACTERÍSTICAS DEL ESCÁNER USADO



NRPB CT Dosimetry Phantom, from NRPB SR250

APÉNDICE 6: CÁLCULO DE LA DOSIS EFECTIVA TOTAL SEGÚN EL FACTOR DE PONDERACIÓN DE CADA ÓRGANO (IRCP 60) Y LOS DATOS DE ADQUISICIÓN DE LA TCAR

TACAR TC-3

ImpACT CT Patient Dosimetry Calculator			
Version 1.0.2 12/11/2009			
Scanner Model:			
Manufacturer:	Siemens		
Scanner:	Siemens Somatom Plus 4 Series		
kV:	120		
Scan Region:	Body		
Data Set	MCSET16		
Current Data	MCSET16		
Scan range			
Start Position	43	cm	
End Position	71	cm	
Acquisition Parameters:			
Tube current	240	mA	
Rotation time	1	s	
Spiral pitch	10		
mAs / Rotation	240	mAs	
Effective mAs	24	mAs	
Collimation	1	mm	
Rel. CTDI	1.9	1.90	at selected collimation
CTDI (air)	33.948	33.9	mGy/100mAs
CTDI (soft tissue)	36.3		mGy/100mAs
nCTDI _w	15.0218	15.0	mGy/100mAs
Organ weighting scheme ICRP 60			
CTDI_w		36.1	mGy
CTDI_{vol}		3.6	mGy
DLP		101	mGy.cm
Organ	w_T	H_T (mGy)	w_T · H_T
Gonads	0.2	0.0038	0.00075
Bone Marrow	0.12	1.4	0.17
Colon	0.12	0.03	0.0036
Lung	0.12	5	0.6
Stomach	0.12	0.5	0.06
Bladder	0.05	0.0018	0.000089
Breast	0.05	4.3	0.21
Liver	0.05	0.74	0.037
Oesophagus (Thymus)	0.05	5.6	0.28
Thyroid	0.05	2.2	0.11
Skin	0.01	1	0.01
Bone Surface	0.01	2.7	0.027
Not Applicable	0	0	0
Not Applicable	0	0	0
Remainder	0.05	0.98	0.049
Not Applicable	0	0	0
Total Effective Dose (mSv)		1.6	
Remainder Organs			
			H_T (mGy)
Adrenals			0.94
Small Intestine			0.034
Kidney			0.2
Pancreas			0.71
Spleen			0.58
Thymus			5.6
Uterus			0.009
Muscle			1.1
Brain			0.064
Not Applicable			N/A
Not Applicable			N/A
Not Applicable			N/A
Not Applicable			N/A
Other organs of interest			H_T (mGy)
Eye lenses			0.09
Testes			0.00022
Ovaries			0.0073
Uterus			0.009
Prostate			0.0018
Scan Description / Comments			
tcar en Escaner 3 secuencial			

© Nicholas Keat for ImpACT, 2000-2009
Imaging Performance Assessment of CT Scanners, an MHRA Evaluation centre
<http://www.impactscan.org>

ScanCalculation,CTDosimetry.xls
© nk for ImpACT 2000

APÉNDICE 7: CÁLCULO DE LA DOSIS EFECTIVA TOTAL SEGÚN EL FACTOR DE PONDERACIÓN DE CADA ÓRGANO (IRCP 103) Y LOS DATOS DE ADQUISICIÓN DE LA TCAR

TACAR TC-3

Impact CT Patient Dosimetry Calculator																																																																											
Version 1.0.2 12/11/2009																																																																											
Scanner Model:																																																																											
Manufacturer:	Siemens																																																																										
Scanner:	Siemens Somatom Plus 4 Series																																																																										
kV:	120																																																																										
Scan Region:	Body																																																																										
Data Set	MCSET16																																																																										
Current Data	MCSET16																																																																										
Scan range																																																																											
Start Position	43	cm																																																																									
End Position	71	cm																																																																									
Organ weighting scheme ICRP 103																																																																											
Acquisition Parameters:																																																																											
Tube current	240	mA																																																																									
Rotation time	1	s																																																																									
Spiral pitch	10																																																																										
mAs / Rotation	240	mAs																																																																									
Effective mAs	24	mAs																																																																									
Collimation	1	mm																																																																									
Rel. CTDI	1.9 1.90	at selected collimation																																																																									
CTDI (air)	33.948 33.9	mGy/100mAs																																																																									
CTDI (soft tissue)	36.3	mGy/100mAs																																																																									
n CTDI _w	15.0218 15.0	mGy/100mAs																																																																									
CTDI _w		36.1	mGy																																																																								
CTDI _{vol}		3.6	mGy																																																																								
DLP		101	mGy.cm																																																																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <thead> <tr> <th>Organ</th> <th>w_T</th> <th>H_T (mGy)</th> <th>$w_T \cdot H_T$</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Gonads</td><td>0.08</td><td>0.0038</td><td>0.0003</td></tr> <tr><td>Bone Marrow</td><td>0.12</td><td>1.4</td><td>0.17</td></tr> <tr><td>Colon</td><td>0.12</td><td>0.03</td><td>0.0036</td></tr> <tr><td>Lung</td><td>0.12</td><td>5</td><td>0.6</td></tr> <tr><td>Stomach</td><td>0.12</td><td>0.5</td><td>0.06</td></tr> <tr><td>Bladder</td><td>0.04</td><td>0.0018</td><td>0.000071</td></tr> <tr><td>Breast</td><td>0.12</td><td>4.3</td><td>0.51</td></tr> <tr><td>Liver</td><td>0.04</td><td>0.74</td><td>0.03</td></tr> <tr><td>Oesophagus (Thymus)</td><td>0.04</td><td>5.6</td><td>0.22</td></tr> <tr><td>Thyroid</td><td>0.04</td><td>2.2</td><td>0.087</td></tr> <tr><td>Skin</td><td>0.01</td><td>1</td><td>0.01</td></tr> <tr><td>Bone Surface</td><td>0.01</td><td>2.7</td><td>0.027</td></tr> <tr><td>Brain</td><td>0.01</td><td>0.064</td><td>0.00064</td></tr> <tr><td>Salivary Glands (Brain)</td><td>0.01</td><td>0.064</td><td>0.00064</td></tr> <tr><td>Remainder</td><td>0.12</td><td>1.3</td><td>0.16</td></tr> <tr><td>Not Applicable</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: right;">Total Effective Dose (mSv)</td> <td>1.9</td> </tr> </tbody> </table>				Organ	w_T	H_T (mGy)	$w_T \cdot H_T$	Gonads	0.08	0.0038	0.0003	Bone Marrow	0.12	1.4	0.17	Colon	0.12	0.03	0.0036	Lung	0.12	5	0.6	Stomach	0.12	0.5	0.06	Bladder	0.04	0.0018	0.000071	Breast	0.12	4.3	0.51	Liver	0.04	0.74	0.03	Oesophagus (Thymus)	0.04	5.6	0.22	Thyroid	0.04	2.2	0.087	Skin	0.01	1	0.01	Bone Surface	0.01	2.7	0.027	Brain	0.01	0.064	0.00064	Salivary Glands (Brain)	0.01	0.064	0.00064	Remainder	0.12	1.3	0.16	Not Applicable	0	0	0	Total Effective Dose (mSv)			1.9
Organ	w_T	H_T (mGy)	$w_T \cdot H_T$																																																																								
Gonads	0.08	0.0038	0.0003																																																																								
Bone Marrow	0.12	1.4	0.17																																																																								
Colon	0.12	0.03	0.0036																																																																								
Lung	0.12	5	0.6																																																																								
Stomach	0.12	0.5	0.06																																																																								
Bladder	0.04	0.0018	0.000071																																																																								
Breast	0.12	4.3	0.51																																																																								
Liver	0.04	0.74	0.03																																																																								
Oesophagus (Thymus)	0.04	5.6	0.22																																																																								
Thyroid	0.04	2.2	0.087																																																																								
Skin	0.01	1	0.01																																																																								
Bone Surface	0.01	2.7	0.027																																																																								
Brain	0.01	0.064	0.00064																																																																								
Salivary Glands (Brain)	0.01	0.064	0.00064																																																																								
Remainder	0.12	1.3	0.16																																																																								
Not Applicable	0	0	0																																																																								
Total Effective Dose (mSv)			1.9																																																																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <thead> <tr> <th>Remainder Organs</th> <th>H_T (mGy)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Adrenals</td><td>0.94</td></tr> <tr><td>Small Intestine</td><td>0.034</td></tr> <tr><td>Kidney</td><td>0.2</td></tr> <tr><td>Pancreas</td><td>0.71</td></tr> <tr><td>Spleen</td><td>0.58</td></tr> <tr><td>Thymus</td><td>5.6</td></tr> <tr><td>Uterus / Prostate (Bladder)</td><td>0.0054</td></tr> <tr><td>Muscle</td><td>1.1</td></tr> <tr><td>Gall Bladder</td><td>0.26</td></tr> <tr><td>Heart</td><td>4.7</td></tr> <tr><td>ET region (Thyroid)</td><td>2.2</td></tr> <tr><td>Lymph nodes (Muscle)</td><td>1.1</td></tr> <tr><td>Oral mucosa (Brain)</td><td>0.064</td></tr> <tr> <td>Other organs of interest</td> <td>H_T (mGy)</td> </tr> <tr><td>Eye lenses</td><td>0.09</td></tr> <tr><td>Testes</td><td>0.00022</td></tr> <tr><td>Ovaries</td><td>0.0073</td></tr> <tr><td>Uterus</td><td>0.009</td></tr> <tr><td>Prostate</td><td>0.0018</td></tr> </tbody> </table>				Remainder Organs	H_T (mGy)	Adrenals	0.94	Small Intestine	0.034	Kidney	0.2	Pancreas	0.71	Spleen	0.58	Thymus	5.6	Uterus / Prostate (Bladder)	0.0054	Muscle	1.1	Gall Bladder	0.26	Heart	4.7	ET region (Thyroid)	2.2	Lymph nodes (Muscle)	1.1	Oral mucosa (Brain)	0.064	Other organs of interest	H_T (mGy)	Eye lenses	0.09	Testes	0.00022	Ovaries	0.0073	Uterus	0.009	Prostate	0.0018																																
Remainder Organs	H_T (mGy)																																																																										
Adrenals	0.94																																																																										
Small Intestine	0.034																																																																										
Kidney	0.2																																																																										
Pancreas	0.71																																																																										
Spleen	0.58																																																																										
Thymus	5.6																																																																										
Uterus / Prostate (Bladder)	0.0054																																																																										
Muscle	1.1																																																																										
Gall Bladder	0.26																																																																										
Heart	4.7																																																																										
ET region (Thyroid)	2.2																																																																										
Lymph nodes (Muscle)	1.1																																																																										
Oral mucosa (Brain)	0.064																																																																										
Other organs of interest	H_T (mGy)																																																																										
Eye lenses	0.09																																																																										
Testes	0.00022																																																																										
Ovaries	0.0073																																																																										
Uterus	0.009																																																																										
Prostate	0.0018																																																																										
Scan Description / Comments		tcar en Escaner 3 secuencial																																																																									

© Nicholas Keat for ImPACT, 2000-2009
 Imaging Performance Assessment of CT Scanners, an MHRA Evaluation centre
<http://www.impactscan.org>

